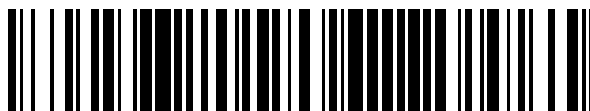


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 527 567**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/04** (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)  
**C07D 401/06** (2006.01)  
**C07D 403/04** (2006.01)  
**C07D 403/06** (2006.01)  
**C07D 407/04** (2006.01)  
**C07D 409/04** (2006.01)  
**C07D 413/04** (2006.01)  
**C07D 417/04** (2006.01)  
**C07D 471/14** (2006.01)  
**A61K 31/4353** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.12.2007 E 07862428 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.10.2014 EP 2104669**

54 Título: **Inhibidores de la actividad de Akt**

30 Prioridad:

**06.12.2006 US 873198 P**  
**16.01.2007 US 880661 P**  
**06.09.2007 US 967872 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**26.01.2015**

73 Titular/es:

**MERCK SHARP & DOHME CORP. (50.0%)**  
**126 East Lincoln Avenue**  
**Rahway, NJ 07065-0907, US y**  
**MSD K.K. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**KELLY, MICHAEL J.;**  
**LAYTON, MARK E.;**  
**LIQUORI, MICHAEL E.;**  
**OGINO, YOSHIO;**  
**ONOZAKI, YU;**  
**SANDERSON, PHILIP E. y**  
**WANG, JIABING**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 527 567 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

Inhibidores de la actividad de  $\text{C}\kern-0.25ex\text{t}$

**Antecedentes de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos de naftiridina sustituidos que son inhibidores de la actividad de una o más de las isoformas de la serina/treonina quinasa, Akt (conocida también como PKB; denominada a partir de ahora en el presente documento "Akt"). La presente invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y a los compuestos para el uso en el tratamiento del cáncer.

La apoptosis (muerte celular programada) tiene un papel esencial en el desarrollo embrionario y en la patogénesis de diversas enfermedades, tales como enfermedades neuronales degenerativas, enfermedades cardiovasculares y cáncer. Un reciente trabajo ha conducido a la identificación de diversos productos génicos pro y antiapoptóticos que están implicados en la regulación o ejecución de la muerte celular programada. La expresión de genes antiapoptóticos, tales como Bcl2 o Bcl-x<sub>L</sub>, inhibe la muerte celular apoptótica inducida por diversos estímulos. Por otra parte, la expresión de genes proapoptóticos, tales como Bax o Bad, conduce a la muerte celular programada (Adams et al. Science, 281:1322-1326 (1998)). La ejecución de la muerte celular programada está mediada por proteinasas relacionadas con la caspasa-1, que incluyen la caspasa-3, la caspasa-7, la caspasa-8 y la caspasa-9 etc. (Thornberry et al. Science, 281:1312-1316 (1998)).

La ruta de la fosfatidilinositol 3'-OH quinasa (PI3K)/Akt parece ser importante para regular la supervivencia celular/muerte celular (Kulik et al. Mol. Cell. Biol. 17:1595-1606 (1997); Franke et al, Cell, 88:435-437 (1997); Kauffmann-Zeh et al. Nature 385:544-548 (1997) Hemmings Science, 275:628-630 (1997); Dudek et al., Science, 275:661-665 (1997)). Factores de supervivencia, tales como el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento nervioso (NGF) y factor-1 de crecimiento de tipo insulina (IGF-1), promover la supervivencia celular en diversas condiciones induciendo la actividad de PI3K (Kulik et al. 1997, Hemmings 1997). L PI3K activada conduce a la producción de fosfatidilinositol (3,4,5)-trifosfato (PtdIns(3,4,5)-P3), que a su vez se une, y estimula la activación de, la serina/treonina quinasa Akt, que contiene un dominio de homología de pleckstrina (PH) (Franke et al Cell, 81:727-736 (1995); Hemmings Science, 277:534 (1997); Downward, Curr. Opin. Cell Biol. 10:262-267 (1998), Alessi et al., EMBO J. 15: 6541-6551 (1996)). Los inhibidores específicos de PI3K o mutantes Akt negativos dominantes suprimen las actividades promotoras de la supervivencia de estos factores de crecimiento o citoquinas. Se ha descrito anteriormente que los inhibidores de PI3K (LY294002 o wortmanina) bloquean la activación de Akt por las quinasas antecedentes. Además, la introducción de mutantes PI3K o Akt constitutivamente activos promueve la supervivencia celular en condiciones en las que las células experimentan normalmente la muerte celular apoptótica (Kulik et al. 1997, Dudek et al. 1997).

Se han identificado tres miembros de la subfamilia Akt de las serina/treonina proteína quinasas reguladas por el segundo mensajero y denominados Akt1/ PKB $\alpha$ , Akt2/PKB $\beta$ , y Akt3/PKB $\gamma$  (denominados a partir de ahora en el presente documento "Akt1", "Akt2" y "Akt3"), respectivamente. Las isoformas son homólogas, particularmente en regiones que codifican los dominios catalíticos. Las Akt se activan mediante acontecimientos de fosforilación que se producen en respuesta a la señalización de PI3K. PI3K fosforila los inositol fosfolípidos de membrana, generando los segundos mensajeros fosfatidil-inositol 3,4,5-trisfosfato y fosfatidilinositol 3,4-bisfosfato, que se ha mostrado que se unen al dominio PH de Akt. El modelo actual de activación de Akt propone la selección de la enzima por la membrana mediante las fosfoinositidas 3'-fosforiladas, donde se produce la fosforilación de los sitios reguladores de Akt por las quinasas antecedentes (B.A. Hemmings, Science 275:628-630 (1997); B.A. Hemmings, Science 276:534 (1997); J. Downward, Science 279:673-674 (1998)).

La fosforilación de Akt1 se produce en dos sitios reguladores, Thr<sup>308</sup> en el bucle de activación del dominio catalítico y en Ser<sup>473</sup> próximo al extremo carboxi (D. R. Alessi et al. EMBO J. 15:6541-6551 (1996) y R. Mier et al. J. Biol. Chem. 272:30491-30497 (1997)). Los sitios equivalentes de fosforilación reguladora se producen en Akt2 y Akt3. La quinasa antecedente, que fosforila Akt en el sitio del bucle de activación se ha clonado y se ha denominado proteína quinasa 1 dependiente de 3'-fosfoinositida (PDK1). PDK1 no fosforila solo Akt, sino también la quinasa S6 del ribosoma p70, p90RSK, y quinasa regulada por suero y glucocorticoides (SGK), y la proteína quinasa C. No se ha identificado todavía la quinasa antecedente que fosforila el sitio regulador de Akt próximo al extremo carboxi, pero recientes informes implican un papel para la quinasa unida a integrina (ILK-1), una serina/treonina proteína quinasa, o la autofosforilación,

Los análisis de niveles de Akt en tumores humanos mostraron que Akt2 se expresa en exceso en un número significativo de cánceres de ovario (J. Q. Cheng et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 89:9267-9271 (1992)) (J. Q. Cheng et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 93:3636-3641 (1996)). De igual forma, Se ha encontrado que Akt3 se expresa en exceso en líneas celulares de cáncer de mama y de próstata (Nakatani et al. J. Biol. Chem. 274:21528-21532 (1999)).

El supresor tumoral PTEN, una proteína y una fosfatasa lípida que elimina específicamente el fosfato 3' de PtdIn (3,4,5)-P3, es un regulador negativo de la ruta PI3K/Akt (Li et al. Science 275:1943-1947 (1997), Stambolic et al. Cell 95:29-39 (1998), Sun et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 96:6199-6204 (1999)). Las mutaciones en la línea germinal de PTEN son responsables de los síndromes cancerosos humanos tales como la enfermedad de Cowden (Liaw et al. Nature Genetics 16:64-67 (1997)). PTEN está eliminado en un gran porcentaje de tumores humanos y líneas celulares

tumorales sin PTEN funcional que muestran niveles elevados de Akt activados (Li et al. más arriba, Guldborg et al. Cancer Research 57:3660-3663 (1997), Risinger et al. Cancer Research 57:4736-4738 (1997)).

5 Estas observaciones demuestran que la ruta PI3K/Akt juega importantes papeles para regular la supervivencia celular o la apoptosis en la tumorigénesis.

10 La inhibición de la activación y la actividad de Akt se pueden conseguir inhibiendo PI3K con inhibidores tales como LY294002 y wortmanina. Sin embargo, la inhibición de PI3K tiene el potencial de afectar indiscriminadamente no solamente las tres isozimas de Akt sino también otras moléculas de señalización que contienen el dominio PH que son dependientes de los Ptdln(3,4,5)-P3, tales como la familia Tec de las tirosina quinasas. Además, se ha descrito que Akt se puede activar por señales de crecimiento que son independientes de PI3K.

15 Como alternativa, la actividad de Akt se puede inhibir bloqueando la actividad de la quinasa antecedente PDK1. Se han descrito inhibidores de PDK1 no específicos. De nuevo, la inhibición de PDK1 daría como resultado la inhibición de múltiples proteína quinasas cuyas actividades dependen de PDK1, tales como las isoformas PKC atípicas, SGK, y las quinasas S6 (Williams et al. Curr. Biol. 10:439-448 (2000). El documento EP1679308A1 describe derivados de imidazol anticancerosos.

20 Los compuestos de la presente invención tienen inesperadas propiedades ventajosas sobre los compuestos de naftiridina sustituidos con ciclopropilo específicamente descritos en el documento WO 2006/135627.

Es un objetivo de la presente invención proporcionar novedosos compuestos que son inhibidores de Akt.

25 Es también un objetivo de la presente invención proporcionar composiciones farmacéuticas que comprenden los novedosos compuestos que son inhibidores de Akt.

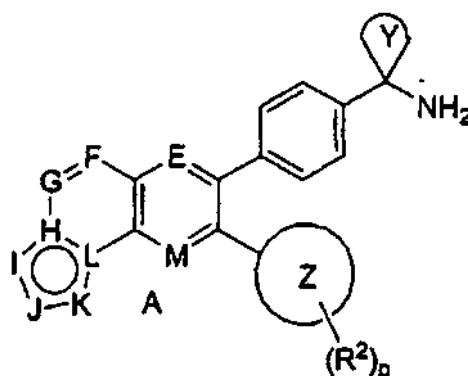
Es también un objetivo de la presente invención proporcionar compuestos para el uso en un método para tratar el cáncer que comprende administrar dichos inhibidores de la actividad de Akt.

### 30 Sumario de la invención

La presente invención proporciona compuestos de naftiridina sustituidos que inhiben la actividad de Akt. En particular, los compuestos descritos inhiben selectivamente una o dos de las isoformas de Akt. La invención proporciona también composiciones que comprenden dichos compuestos inhibidores y métodos para inhibir la actividad de Akt mediante la administración del compuesto a un paciente que necesita de tratamiento contra el cáncer.

### Descripción detallada de la invención

40 Los compuestos de la presente invención son útiles en la inhibición de la actividad de la serina/treonina quinasa Akt. En una primera realización de la presente invención, los inhibidores de la actividad de Akt se ilustran mediante la Fórmula A:



donde:

45 E, F, G, H, I, J, K, L y M se seleccionan independientemente entre: C o N, donde cada E, F, G, H, I, J, K, L y M están opcionalmente sustituidos con R<sup>1</sup>; a es 0 o 1; b es 0 o 1; m es 0, 1 o 2; p es independientemente 0, 1, 2, 3, 4 o 5; El anillo Y es cicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>), dicho cicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre: alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CO<sub>2</sub>H, halo, CN, OH y NH<sub>2</sub>; El anillo Z se selecciona entre: cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclilo; R<sup>1</sup> se selecciona entre: H, oxo, (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, arilo (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>, (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), CO<sub>2</sub>H, halo, OH, O<sub>b</sub> perfluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (C=O)<sub>a</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, CN, (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), S(O)<sub>m</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, SH, S(O)<sub>m</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) y (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>-heterociclilo, dicho alquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, y heterociclo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre R<sup>6</sup> R<sup>2</sup> se selecciona independientemente entre:

oxo, (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> alquilo (C<sub>1</sub>-C)<sub>10</sub>, arilo (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>, (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), CO<sub>2</sub>H, halo, OH, O<sub>b</sub> perfluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (C=O)<sub>a</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, CN, (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), SH, S(O)<sub>m</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, S(O)<sub>m</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) y (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>-heterociclilo, dicho alquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, y heterociclo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre R<sup>6</sup> es:

5 (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, arilo (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, heterociclilo (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>, CO<sub>2</sub>H, halo, CN, OH, perfluoroalquilo O<sub>b</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, O<sub>a</sub>(C=O)<sub>b</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, oxo, CHO, (N=O)R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, S(O)<sub>m</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, SH, S(O)<sub>m</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) o (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, dicho alquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, heterociclilo, y heterociclo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre R<sup>6a</sup> se ha seleccionado entre: (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> alquilo (C<sub>1</sub>-C)<sub>10</sub>, O<sub>a</sub> perfluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alquilen (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-CO<sub>m</sub>R<sup>a</sup>, SH, oxo, OH, halo, CN, alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alquilen-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo, alquilen (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-heterociclilo, alquilen (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, C(O)R<sup>a</sup>, alquilen (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, C(O)H, y alquilen (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-CO<sub>2</sub>H, dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, y heterociclo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre R<sup>b</sup> OH, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, CO<sub>2</sub>H, CN, O<sub>a</sub>(C=O)<sub>b</sub> alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), oxo, y N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>; R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente entre:

10 H, (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> alquilo (C<sub>1</sub>-C)<sub>10</sub>, (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), arilo (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>, heterociclilo (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>, alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), SH, SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, y (C=O)<sub>a</sub>NR<sup>b</sup>, dicho alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, alquenilo, y alquinilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre R<sup>6a</sup> o R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se pueden tomar junto al nitrógeno al cual se unen para formar un heterociclo monocíclico o bicíclico con 3-7 miembros en cada anillo y que contiene opcionalmente, además del nitrógeno, uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O y S, dicho heterociclo monocíclico o bicíclico se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre R<sup>6a</sup>. R<sup>a</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), arilo, o heterociclilo; y R<sup>b</sup> es independientemente: H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo, heterociclilo, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> alquilo (C<sub>1</sub>-C)<sub>6</sub>, o S(O)<sub>m</sub>R<sup>a</sup>,

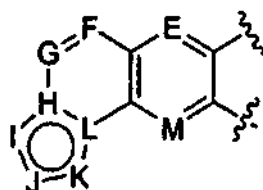
15

20

o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptables.

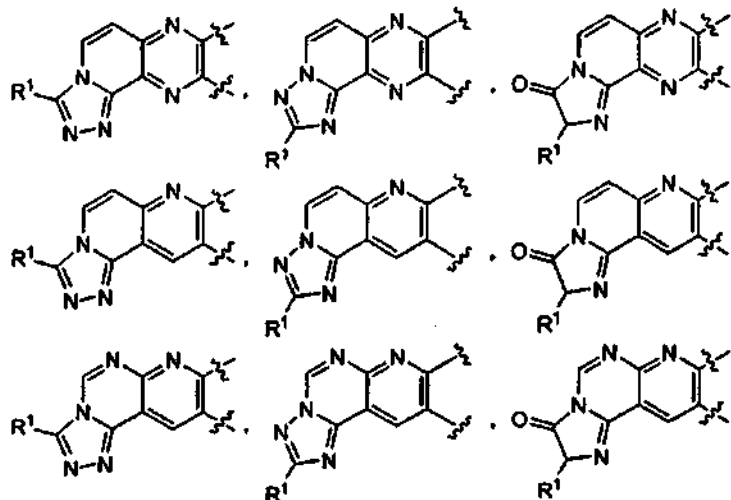
25

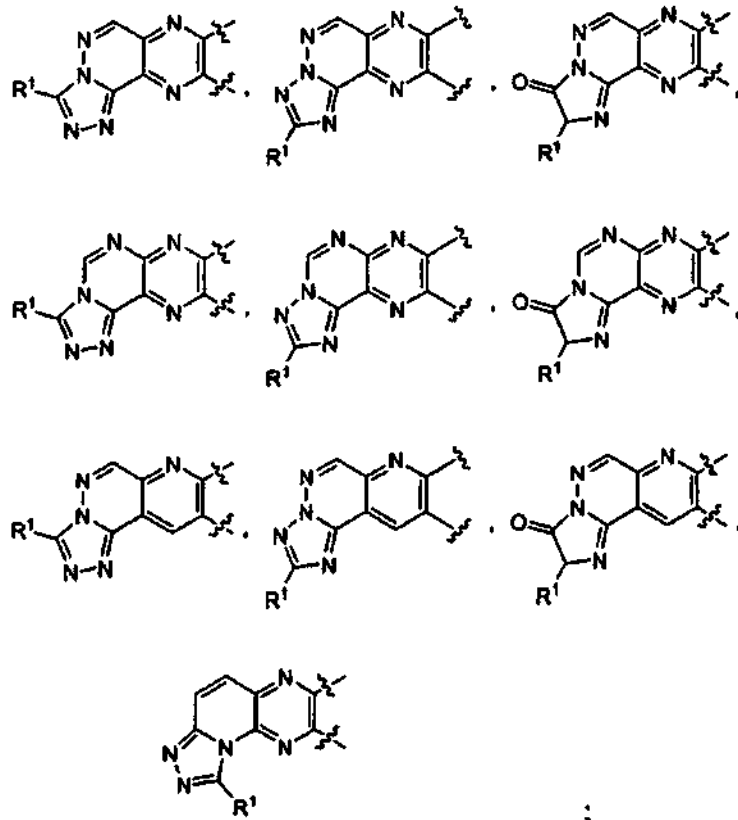
En una segunda realización de la presente invención, los inhibidores de la actividad de Akt se ilustran mediante la Fórmula A, donde:



se selecciona entre:

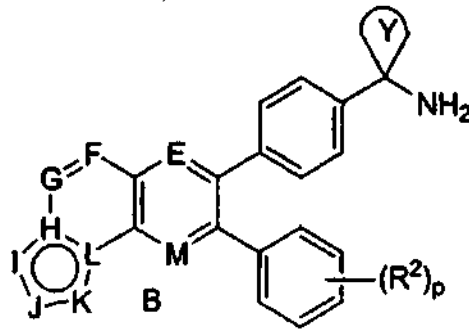
30





y el resto de sustituyentes y variables son tal como se define en la primera realización;  
o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptables.

5 En una tercera realización de la presente invención, los inhibidores de la actividad de Akt se ilustran por la Fórmula B:

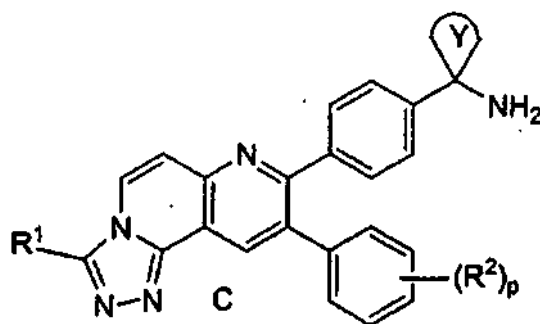


donde:

10 p es 0, 1 o 2;  
R2 se selecciona independientemente entre: alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CO<sub>2</sub>H, halo, OH y NH<sub>2</sub>;

y todos los demás sustituyentes y variables son tal como se define en la segunda realización;  
o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptables.

15 En una cuarta realización, los inhibidores de la presente invención se ilustran por la Fórmula C:



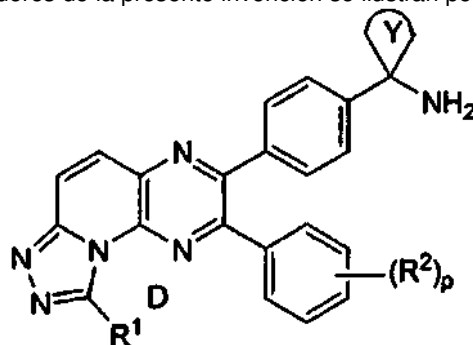
donde:

- 5 a es 0 o 1; b es 0 o 1; m es 0, 1 o 2; p es 0, 1 o 2; R2 se selecciona independientemente entre: alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CO<sub>2</sub>H, halo, OH y NH<sub>2</sub>; El anillo Y es cicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>); R<sup>1</sup> se selecciona entre: H, oxo, (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), arilo (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>, (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), CO<sub>2</sub>H, halo, OH, O<sub>b</sub> perfluoroalquilo (C<sub>r</sub>-C<sub>6</sub>), (C=O)<sub>a</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, CN, (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), S(O)<sub>m</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, SH, S(O)<sub>m</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) y (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>-heterociclilo, dicho alquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, y heterociclo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre R<sup>6</sup> R<sup>6</sup> es: (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, arilo (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, heterociclilo (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>, CO<sub>2</sub>H, halo, CN, OH, perfluoroalquilo O<sub>b</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, O<sub>a</sub>(C=O)<sub>b</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, oxo, CHO, (N=O)R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, S(O)<sub>m</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, SH, S(O)<sub>m</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) o (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, dicho alquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, heterociclilo, y heterociclo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre R<sup>6a</sup> R<sup>6a</sup> se selecciona entre: (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), O<sub>a</sub> perfluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alquilenilo (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-CO<sub>m</sub>R<sup>a</sup>, SH, oxo, OH, halo, CN, alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquilenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alquilen-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo, alquilen (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-heterociclilo, alquilen (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, C(O)R<sup>a</sup>, alquilen (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, C(O)H, y alquilen (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-CO<sub>2</sub>H, dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, y heterociclo se sustituye opcionalmente con hasta tres sustituyentes seleccionados entre R<sup>b</sup> OH, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, CO<sub>2</sub>H, CN, O<sub>a</sub>(C=O)<sub>b</sub> alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), oxo, y N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>; R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente entre: H, (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), arilo (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>, heterociclilo (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>, alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquilenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), SH, SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, y (C=O)<sub>a</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, dicho alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, alquenilo, y alquinilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre R<sup>6a</sup> o R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se pueden tomar junto al nitrógeno al cual se unen para formar un heterociclo monocíclico o bicíclico con 3-7 miembros en cada anillo y que contiene opcionalmente, además del nitrógeno, uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O y S, dicho heterociclo monocíclico o bicíclico se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre R<sup>6a</sup>. R<sup>a</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), arilo, o heterociclilo; y R<sup>b</sup> es independientemente: H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo, heterociclilo, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o S(O)<sub>m</sub>R<sup>a</sup>,

o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptables.

30

En una quinta realización, los inhibidores de la presente invención se ilustran por la Fórmula D:



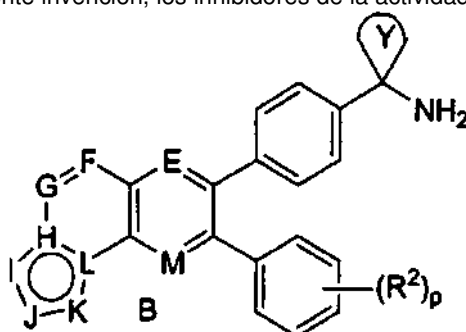
donde:

- 35 a es 0 o 1; b es 0 o 1; m es 0, 1 o 2; p es 0, 1 o 2; R2 se selecciona independientemente de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CO<sub>2</sub>H, halo, OH y NH<sub>2</sub>; El anillo Y es cicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>); R<sup>1</sup> se selecciona entre: H, oxo, (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), arilo (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>, (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), CO<sub>2</sub>H, halo, OH, O<sub>b</sub> perfluoroalquilo (C<sub>r</sub>-C<sub>6</sub>), (C=O)<sub>a</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, CN, (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), S(O)<sub>m</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, SH, S(O)<sub>m</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) y (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>-heterociclilo, dicho alquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, y heterociclo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre R<sup>6</sup> R<sup>6</sup> es: (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, arilo (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, heterociclilo (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>, CO<sub>2</sub>H, halo, CN, OH, perfluoroalquilo O<sub>b</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, O<sub>a</sub>(C=O)<sub>b</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, oxo, CHO, (N=O)R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, S(O)<sub>m</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, SH, S(O)<sub>m</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) o (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, dicho alquilo, arilo, alquenilo, alquilenilo, heterociclilo, y heterociclo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre R<sup>6a</sup> R<sup>6a</sup> se selecciona entre: (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), O<sub>a</sub> perfluoroalquilo

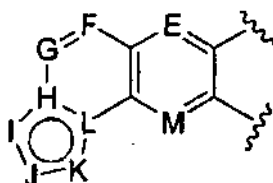
(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alquileo (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-CO<sub>m</sub>R<sup>a</sup>, SH, oxo, OH, halo, CN, alquenido (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquenido (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alquilen-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo, alquilen (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-heterociclilo, alquilen (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, C(O)R<sup>a</sup>, alquilen (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, C(O)H, y alquilen (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-CO<sub>2</sub>H, dicho alquilo, alquenido, alquinilo, cicloalquilo, arilo, y heterociclo se sustituye opcionalmente con hasta tres sustituyentes seleccionados entre R<sup>b</sup>, OH, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, CO<sub>2</sub>H, CN, O<sub>a</sub>(C=O)<sub>b</sub> alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), oxo, y N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>; R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente entre: H, (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), arilo (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>, heterociclilo (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>, alquenido (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquenido (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), SH, SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, y (C=O)<sub>a</sub>NR<sup>b</sup><sub>2</sub>, dicho alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, alquenido, y alquinilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre R<sup>6a</sup> o R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se pueden tomar junto al nitrógeno al cual se unen para formar un heterociclo monocíclico o bicíclico con 3-7 miembros en cada anillo y que contiene opcionalmente, además del nitrógeno, uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O y S, dicho heterociclo monocíclico o bicíclico se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre R<sup>6a</sup>. R<sup>a</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), arilo, o heterociclilo; y R<sup>b</sup> es independientemente: H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo, heterociclilo, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o S(O)<sub>m</sub>R<sup>a</sup>,

o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptables.

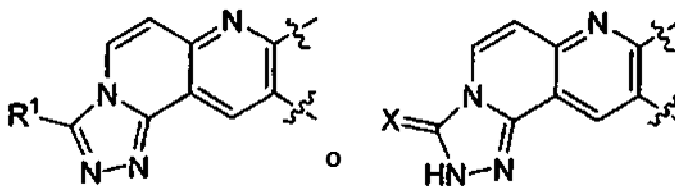
En una sexta realización de la presente invención, los inhibidores de la actividad de Akt se ilustran por la Fórmula B:



donde:



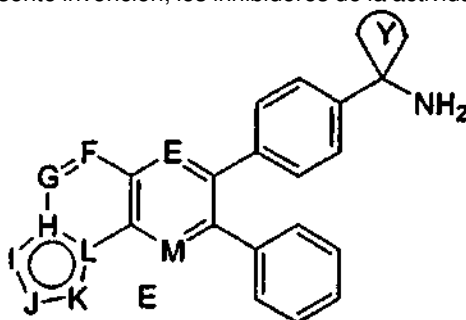
es



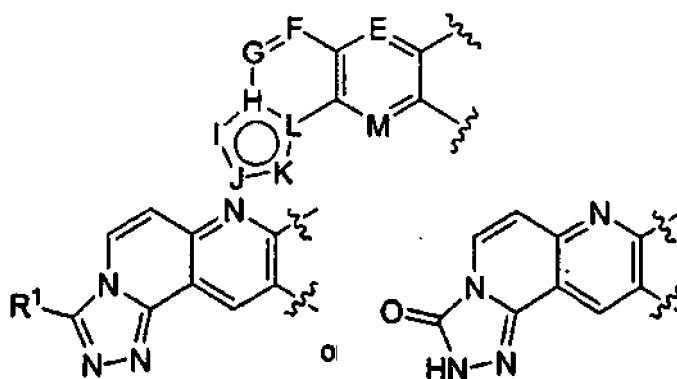
a es 0 o 1; b es 0 o 1; m es 0, 1 o 2; p es 0, 1 o 2; R<sup>2</sup> se selecciona independientemente entre: alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CO<sub>2</sub>H, halo, OH y NH<sub>2</sub>; El anillo Y es cicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>); X es O o NR<sup>9</sup>; R<sup>1</sup> se selecciona entre: (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), arilo (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>, (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> alquenido (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), CO<sub>2</sub>H, halo, OH, O<sub>b</sub> perfluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (C=O)<sub>a</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, CN, (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, SH, S(O)<sub>2</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) y (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>-heterociclilo, dicho alquilo, arilo, alquenido, alquinilo, cicloalquilo, y heterociclilo se sustituye opcionalmente con (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), O<sub>a</sub> perfluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alquileo (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-CO<sub>m</sub>R<sup>a</sup>, SH, oxo, OH, halo, CN, alquenido (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquenido (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alquilen-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo, alquilen (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-heterociclilo, alquilen (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, C(O)R<sup>a</sup>, alquilen (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, C(O)H, y alquilen (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-CO<sub>2</sub>H; R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente de: H, (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), arilo (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>, heterociclilo (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>, alquenido (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquenido (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), SH, SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, y (C=O)<sub>a</sub>NR<sup>b</sup><sub>2</sub>; R<sup>9</sup> se selecciona entre: (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), arilo (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>, (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> alquenido (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), OH, O<sub>b</sub> perfluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (C=O)<sub>a</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, CN, (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, S(O)<sub>2</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) y (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>-heterociclilo, dicho alquilo, arilo, alquenido, alquinilo, cicloalquilo, y heterociclilo se sustituye opcionalmente con (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), O<sub>a</sub> perfluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alquileo (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-CO<sub>m</sub>R<sup>a</sup>, SH, oxo, OH, halo, CN, alquenido (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquenido (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alquilen-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo, alquilen (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-heterociclilo, alquilen (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, C(O)R<sup>a</sup>, alquilen (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, C(O)H, y alquilen (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-CO<sub>2</sub>H; R<sup>a</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), arilo, o heterociclilo; y R<sup>b</sup> es independientemente: H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo, heterociclilo, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o

S(O)<sub>m</sub>R<sup>a</sup>,  
o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptables.

En una séptima realización de la presente invención, los inhibidores de la actividad de Akt se ilustran por la Fórmula E:



5 donde:



10 el anillo Y es ciclobutilo; R<sup>1</sup> es H, pirimidilo, OH, metilo o ciclopropilo;

o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos específicos de la presente invención incluyen:

- 15 1-{4-[3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}ciclobutanamina (**1-9**);  
 1-{4-(9-fenil-3-pirimidin-2-il-[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil}ciclobutanamina (**1-10**);  
 1-{4-(9-fenil-3-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-il[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil}ciclobutanamina (**1-11**);  
 1-{4-(9-fenil-3-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil}ciclobutanamina (**1-12**);  
 20 1-{4-(3-imidazo[2,1-*b*][1,3]tiazol-6-il-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil}ciclobutanamina (**1-13**);  
 1-{4-[9-fenil-3-(1H-1,2,3-triazol-4-il)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}ciclobutanamina (**1-14**);  
 1-{4-(9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil}ciclobutanamina (**1-15**);  
 8-{4-(1-aminociclobutil)fenil}-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-ol (**1-16**);  
 1-{4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil}ciclobutanamina (**1-17**);  
 25 1-{4-[3-(difluorometil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}ciclobutanamina (**1-18**);  
 {8-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il}metanol (**1-19**);  
 1-{4-[3-(metoximetil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}ciclobutanamina (**1-20**);  
 1-{8-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il}etanol (**1-21**);  
 2-{8-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il}propan-2-ol (**1-22**);  
 30 1-{4-(3-ciclopropil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil}ciclobutanamina (**1-23**);  
 1-{4-(3-ciclohexil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil}ciclobutanamina (**1-24**);  
 1-{4-[9-fenil-3-(tetrahidro-2H-piran-2-il)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}ciclobutanamina (**1-25**);  
 1-{4-[3-(4-metilmorfolin-2-il)-9-fenil-[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}ciclobutanamina (**1-26**);  
 1-{4-[3-{2-metil-tetrahydro-2H-piran-2-il}-9-fenil-[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}ciclobutanamina (**1-27**);  
 35 1-{4-[9-fenil-3-(tetrahidro-2H-piran-3-il)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}ciclobutanamina (**1-28**);  
 1-{4-[9-fenil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}ciclobutanamina (**1-29**);  
 1-{4-(3-imidazo[1,2-*a*]pirazin-2-il-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil}ciclobutanamina (**1-30**);  
 1-{4-[3-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}ciclobutanamina (**1-31**);  
 1-{4-(3-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil}ciclobutanamina (**1-32**);  
 40 1-{4-[9-fenil-3-(1H-pirazol-4-il)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}ciclobutanamina (**1-33**);  
 1-{4-(9-fenil-3-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-il[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil}ciclobutanamina (**1-34**);  
 1-((4-{3-[(2-hidroxi-etil)carbamoil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il}fenil}ciclobutanamina (**1-35**);  
 1-{4-[3-(4-hidroxi-fenil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}ciclobutanamina (**1-36**);  
 1-((4-{3-[4-(hidroximetil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il}fenil}ciclobutanamina (**1-37**);



- 1-[4-(9-fenil-3-piridin-3-il[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]ciclobutanamina **(1-38)**;  
1-[4-(9-fenil-3-piridin-4-il[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]ciclobutanamina **(1-39)**;  
1-[4-(9-fenil-3-piridazin-3-il[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]ciclobutanamina **(1-40)**;  
1-[4-(9-fenil-3-pirimidin-5-il[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]ciclobutanamina **(1-41)**;  
5 1-[4-(9-fenil-3-pirazin-2-il[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]ciclobutanamina **(1-42)**;  
3-[8-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol  
**(1-43)**;  
1-[4-[3-(6-hidroxi-piridin-2-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina **(1-44)**;  
1-[4-[3-(2-hidroxi-fenil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina **(1-45)**;  
10 1-[4-[3-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina **(1-46)**;  
1-[4-[3-(3-hidroxi-piridin-2-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina **(1-47)**;  
1-[4-[3-(6-hidroxi-piridin-3-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina **(1-48)**;  
1-((4-[3-(5-(metoxycarbonil)piridin-2-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina **(1-49)**);  
1-[4-[3-(5-hidroxi-pirazin-2-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina **(1-50)**;  
15 1-[4-[3-(4-hidroxi-pirimidin-5-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina **(1-51)**;  
1-[4-(3-carbamoil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]ciclobutanamina **(1-52)**;  
4-((8-[4-(1-amonociclobutil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il)metil)morfolina **(1-53)**;  
8-[4-(1-amonociclobutil)fenil]-9-fenil-3-(1H-tetrazol-1-ilmetil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridine **(1-54)**;  
8-[4-(1-amonociclobutil)fenil]-9-fenil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridina **(1-55)**;  
20 8-[4-(1-amonociclobutil)fenil]-9-fenil-3-(1H-pirazol-1-ilmetil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridine **(1-56)**;  
1-[4-[3-(azetidin-1-ilmetil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina **(1-57)**;  
1-[4-(3-[[etil(metil)amino]metil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina **(1-58)**;  
1-[4-[9-fenil-3-(pirrolidin-1-ilmetil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina **(1-59)**;  
1-((4-[3-[[diethylamino]metil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina **(1-60)**);  
25 2-[[8-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il]metil](metil)amino]etanol **(1-61)**;  
1-[4-[9-fenil-3-(piperidin-1-ilmetil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina **(1-62)**;  
1-[4-[9-fenil-3-(piperazin-1-ilmetil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina **(1-63)**;  
(3R)-1-((8-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il)metil)pirrolidin-3-ol **(1-64)**;  
(3S)-1-((8-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il)metil)pirrolidin-3-ol **(1-65)**;  
30 1-[4-(3-[[2-metoxietil](metil)amino]metil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina **(1-66)**;  
2,2'-[[8-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il]metil]imino]diacetoni-trilo **(1-67)**;  
4-((8-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il)metil)piperazin-2-ona  
**(1-68)**; 1-((8-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il)metil)piperidin-3-ol **(1-69)**;  
1-((4-[3-[[4-fluoropiperidin-1-il]metil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina **(1-70)**);  
35 2-[[8-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il]metil](propil)amino]etanol **(1-71)**;  
(3R)-1-((8-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il)metil)-N,N-dimetil-pirrolidin-3-ami  
na **(1-72)**;  
1-((8-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il)metil)piperidin-2-il]metanol **(1-73)**;  
1-((8-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il)metil)piperidin-3-il]metanol **(1-74)**;  
40 1-[4-(3-[[2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]metil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina  
**(1-75)**;  
1-((8-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il)metil)piperidin-4-il]metanol **(1-76)**;  
2-[[8-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il]metil](butil)amino]etanol **(1-77)**;  
1-((8-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il)metil)piperidina-4-carboxamida **(1-78)**;  
45 1-((4-[3-[[4-acetilpiperazin-1-il]metil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina **(1-79)**);  
2-[1-((8-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il)metil)piperidin-4-il]etanol **(1-80)**;  
1-[4-[3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilmetil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina  
**(1-81)**;  
1-[4-(3-[[metil(2-feniletil)amino]metil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina **(1-82)**;  
50 1-((4-[9-fenil-3-[[propilamino]metil]-1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina **(1-83)**);  
1-((4-[3-[[bencilamino]metil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina **(1-84)**);  
1-((4-[3-[[metilamino]metil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina **(1-85)**);  
1-[4-[9-fenil-3-(1H-1,2,4-triazol-3-il)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina **(1-86)**;  
1-[4-[3-(5-hidroxi-piridin-2-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina **(1-87)**;  
55 1-[4-[3-(amonociclobutil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina **(1-88)**;  
8-[4-(1-amonociclobutil)fenil]-3-[[1-metil-1H-imidazol-4-il]metil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridina **(1-89)**;  
1-[4-(9-fenil-3-piridin-2-il[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]ciclobutanamina **(1-90)**;  
1-[4-(9-fenil-3-pirimidin-4-il[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]ciclobutanamina **(1-91)**;  
1-[4-[3-(3-hidroxi-fenil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina **(1-92)**;  
60 1-((4-[3-[hidroxi(metoxi)metil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina **(1-93)**);  
1-[4-(3,9-difenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]ciclobutanamina **(1-94)**;  
1-[4-(3-ciclobutil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]ciclobutanamina **(1-95)**;  
1-[4-[3-(ciclopropilmetil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina **(1-96)**;  
2-[8-[4-(1-amonociclobutil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il]piperidina **(1-97)**;  
65 1-[4-(9-fenil-3-propil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]ciclobutanamina **(1-98)**;  
1-[4-(3-etil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]ciclobutanamina **(1-99)**;

- 1-[4-(3-etoxi-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]ciclobutanamina **(1-1)**;  
 1-({8-[4-(1-amonociclobutil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il)metil}-4-hidroxi-piperidina **(1-101)**;  
 1-[4-(3-isobutil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]ciclobutanamina **(1-102)**;  
 1-[4-[3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina  
 5 **(1-103)**;  
 1-[4-[3-(1-hidroxi-propil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina **(1-104)**;  
 1-[4-[9-fenil-3-(1H-pirazol-5-il)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina **(1-107)**;  
 1-[4-[3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina **(1-108)**;  
 1-[4-[3-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina **(1-109)**;  
 10 1-[4-[9-fenil-3-(4-piridazinil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina **(1-110)**;  
 1-[4-[3-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina **(1-111)**;  
 1-[4-[3-(3-metil-1H-pirazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina **(1-112)**;  
 1-[4-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina **(1-113)**;  
 1-[4-[9-fenil-3-(1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[*c*]pirazol-4-il)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]-ciclobutanamin  
 15 **a (1-114)**;  
 1-[4-[3-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina **(1-115)**;  
 1-[4-[3-(1-benzotien-2-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina **(1-116)**;  
 1-[4-[3-(1H-indol-2-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina **(1-117)**;  
 1-[4-[3-(1H-indol-3-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina **(1-118)**;  
 20 1-[4-[3-(5-metil-4-isoxazolil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina **(1-119)**;  
 1-[4-[3-(2-metil-3-furil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina **(1-120)**;  
 1-[4-[3-(1,3-oxazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina **(1-121)**;  
 1-[4-[9-fenil-3-(3-tienil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina **(1-122)**;  
 4-[8-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il]-1H-pirazol-3-amina **(1-123)**;  
 25 1-[4-[3-(1H-indazol-3-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina **(1-124)**;  
 1-[4-[3-(5-metil-3-isoxazolil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina **(1-125)**;  
 1-[4-[3-(5-metil-1,2,3-tiadiazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina **(1-126)**;  
 1-[4-[9-fenil-3-(1,2,5-tiadiazol-3-il)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina **(1-127)**;  
 1-[4-[3-(1,2,5-oxadiazol-3-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina **(1-128)**;  
 30 1-[4-[3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina **(2-6)**;  
 1-[4-[3-metil-9-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina **(2-7)**;  
 1-[4-[3-(etilamino)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina **(3-2)**;  
 1-[2-({8-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il)amino}etil)-1-metil-piperidina **(3-3)**;  
 8-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-*N*-ciclohexil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-amina **(3-4)**;  
 35 8-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-*N*-(*terc*-butil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-amina **(3-5)**;  
*N*'-{8-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il)-*N,N*-dimetilpropano-1,3-diamina  
**(3-6)**; 1-[4-[3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclopentanamina **(4-7)**;  
 1-[4-[3-metil-9-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclopentanamina **(4-8)**;  
 1-[4-[3-(1-Metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclohexanamina **(5-1)**;  
 40 1-[4-[3-Metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclohexanamina **(5-2)**;  
 8-[4-(1-aminociclohexil)fenil]-*N*-etil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-amina **(6-1)**;  
 1-[4-(2-fenil-9-piridin-4-il)[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pirido[2,3-*b*]pirazin-3-il]fenil]ciclobutanamina **(7-8)**;  
 1-[4-(2-fenil-9-piridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pirido[2,3-*b*]pirazin-3-il]fenil]ciclobutanamina **(7-9)**;  
 1-[4-(2-fenil-9-pirazin-2-il)[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pirido[2,3-*b*]pirazin-3-il]fenil]ciclobutanamina **(8-8)**; y  
 45 1-[4-(2-fenil-9-propil)[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pirido[2,3-*b*]pirazin-3-il]fenil]ciclobutanamina **(8-9)**;

o sus sales o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables.

Los ejemplos de compuestos de la presente invención incluyen sales de HCl de los siguientes compuestos:

- 50 1-[4-[3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina **(1-9)**;  
 1-[4-(9-fenil-3-pirimidin-2-il)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina **(1-10)**;  
 1-[4-(9-fenil-3-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-il)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina **(1-11)**;  
 1-[4-(9-fenil-3-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina **(1-12)**;  
 55 1-[4-(3-imidazo[2,1-*b*][1,3]tiazol-6-il-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina **(1-13)**;  
 1-[4-[9-fenil-3-(1H-1,2,3-triazol-4-il)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina **(1-14)**;  
 1-[4-(9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina **(1-15)**;  
 8-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-ol **(1-16)**;  
 1-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina **(1-17)**;  
 60 1-[4-[3-(difluorometil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina **(1-18)**;  
 {8-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il}metanol **(1-19)**;  
 1-[4-[3-(metoximetil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina **(1-20)**;  
 1-[8-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il]etanol **(1-21)**;  
 2-[8-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il]propan-2-ol **(1-22)**;  
 65 1-[4-(3-ciclopropil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina **(1-23)**;  
 1-[4-(3-ciclohexil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina **(1-24)**;

- 1-{4-[9-fenil-3-(tetrahydro-2H-piran-2-il)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}ciclobutanamina (1-25);  
 1-{4-[3-(4-metilmorfolin-2-il)-9-fenil-[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}ciclobutanamina (1-26);  
 1-{4-[3-(2-metil-tetrahydro-2H-piran-2-il)-9-fenil-[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}ciclobutanamina (1-27);  
 1-{4-[9-fenil-3-(tetrahydro-2H-piran-3-il)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}ciclobutanamina (1-28);  
 5 1-{4-[9-fenil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}ciclobutanamina (1-29);  
 1-((4-{3-[(2-hidroxietil)carbamoil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}ciclobutanamina (1-35);  
 1-{4-[3-(4-hidroxifenil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}ciclobutanamina (1-36);  
 1-((4-{3-[4-(hidroximetil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}ciclobutanamina (1-37);  
 1-{4-(9-fenil-3-piridin-3-il)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}ciclobutanamina (1-38);  
 10 1-{4-(9-fenil-3-piridin-4-il)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}ciclobutanamina (1-39);  
 1-{4-(9-fenil-3-piridazin-3-il)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}ciclobutanamina (1-40);  
 1-{4-(9-fenil-3-pirimidin-5-il)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}ciclobutanamina (1-41);  
 1-{4-(9-fenil-3-pirazin-2-il)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}ciclobutanamina (1-42);  
 15 3-{8-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol  
 (1-43);  
 1-{4-[3-(6-hidroxipiridin-2-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}ciclobutanamina (1-44);  
 1-((4-{3-[5-(metoxicarbonil)piridin-2-il]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}ciclobutanamina (1-49);  
 1-{4-[3-(5-hidroxipirazin-2-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}ciclobutanamina (1-50);  
 1-{4-(3-carbamoil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}ciclobutanamina (1-52);  
 20 4-((8-[4-(1-amonociclobutil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il]metil)morfolina (1-53);  
 8-[4-(1-amonociclobutil)fenil]-9-fenil-3-(1H-tetrazol-1-ilmetil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridina (1-54);  
 8-[4-(1-amonociclobutil)fenil]-9-fenil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridina (1-55);  
 8-[4-(1-amonociclobutil)fenil]-9-fenil-3-(1H-pirazol-1-ilmetil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridina (1-56);  
 1-{4-[9-fenil-3-(1H-1,2,4-triazol-3-il)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}ciclobutanamina (1-86);  
 25 1-{4-[3-(5-hidroxipiridin-2-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}ciclobutanamina (1-87);  
 1-{4-[3-(amonometil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}ciclobutanamina (1-88);  
 8-[4-(1-amonociclobutil)fenil]-3-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)metil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridina (1-89);  
 1-{4-(9-fenil-3-piridin-2-il)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}ciclobutanamina (1-90);  
 1-{4-(9-fenil-3-pirimidin-4-il)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}ciclobutanamina (1-91);  
 30 1-{4-[3-(3-hidroxifenil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}ciclobutanamina (1-92);  
 1-((4-{3-[hidroxi(metoxi)metil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}ciclobutanamina (1-93);  
 1-{4-(3,9-difenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}ciclobutanamina (1-94);  
 1-{4-(3-ciclobutil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}ciclobutanamina (1-95);  
 1-{4-[3-(ciclopropilmetil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}ciclobutanamina (1-96);  
 35 2-{8-[4-(1-amonociclobutil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il]piperidina (1-97);  
 1-{4-(9-fenil-3-propil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}ciclobutanamina (1-98);  
 1-{4-(3-etil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}ciclobutanamina (1-99);  
 1-{4-(3-etoxi-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}ciclobutanamina (1-1);  
 1-((8-[4-(1-amonociclobutil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il]metil)-4-hidroxi piperidina (1-101);  
 40 1-{4-(3-isobutil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}ciclobutanamina (1-102);  
 1-{4-[3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}ciclobutanamina (1-103);  
 1-{4-[3-(1-hidroxipropil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}ciclobutanamina (1-104);  
 1-{4-[3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}-ciclobutanamina (2-6);  
 1-{4-[3-metil-9-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}ciclobutanamina (2-7);  
 45 1-{4-[3-(etilamino)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}ciclobutanamina (3-2);  
 1-2-((8-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il]amino)etil)-1-metil-piperidina (3-3);  
 8-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-*N*-ciclohexil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-amina (3-4);  
 8-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-*N*-(*terc*-butil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-amina (3-5);  
 50 *N*'-{8-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il}-*N,N*-dimetilpropano-1,3-diamina  
 (3-6);  
 1-{4-[3-{1-metil-1H-imidazol-4-il}-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}ciclopentanamina (4-7);  
 1-{4-[3-metil-9-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}ciclopentanamina (4-8);  
 1-{4-[3-(1-Metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}ciclohexanamina (5-1);  
 1-{4-[3-Metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}ciclohexanamina (5-2); y  
 55 8-[4-(1-aminociclohexil)fenil]-*N*-etil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-amina (6-1);  
 1-{4-(2-fenil-9-pirazin-2-il)[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pirido[2,3-*b*]pirazin-3-il]fenil}ciclobutanamina (8-8);

o un estereoisómero de los mismos.

- 60 Los ejemplos de compuestos de la presente invención incluyen sales de TFA de los siguientes compuestos:

- 1-{4-(3-imidazo[1,2-*a*]pirazin-2-il-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}-ciclobutanamina (1-30);  
 1-{4-[3-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}ciclobutanamina (1-31);  
 1-{4-(3-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}ciclobutanamina (1-32);  
 65 1-{4-[9-fenil-3-(1H-pirazol-4-il)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}ciclobutanamina (1-33);  
 1-{4-(9-fenil-3-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-il)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}ciclobutanamina (1-34);

1-{4-[3-(2-hidroxifenil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}ciclobutanamina (**1-45**);  
 1-{4-[3-(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}ciclobutanamina (**1-46**);  
 1-{4-[3-(3-hidroxipiridin-2-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}ciclobutanamina (**1-47**);  
 1-{4-[3-(6-hidroxipiridin-3-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}ciclobutanamina (**1-48**);  
 5 1-{4-[3-(4-hidroxipirimidin-5-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}ciclobutanamina (**1-51**); y  
 1-{4-(2-fenil-9-piridin-4-il[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pirido[2,3-*b*]pirazin-3-il)fenil}ciclobutanamina (**7-8**);

o un estereoisómero de los mismos.

10 Un compuesto de la presente invención es:

1-[4-(9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]ciclobutanamina (**1-15**);

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

15

Un compuesto de la presente invención es:

1-[4-(9-fenil-3-pirimidin-2-il-[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]ciclobutanamina (**1-10**);

20 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Un compuesto de la presente invención es:

8-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3(2H)-ona (**1-16**);

25

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Un compuesto de la presente invención es:

30 1-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]ciclobutanamina (**1-17**);

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Un compuesto de la presente invención es:

35

1-[4-(3-ciclopropil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]ciclobutanamina (**1-23**);

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

40 Un compuesto de la presente invención es:

1-[4-(2-Fenil-9-pirazin-2-il[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pirido[2,3-*b*]pirazin-3-il)fenil]ciclobutanamina (**8-8**);

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

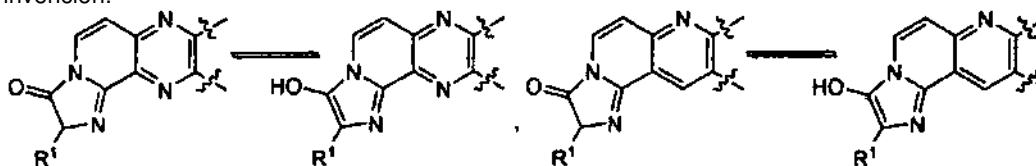
45

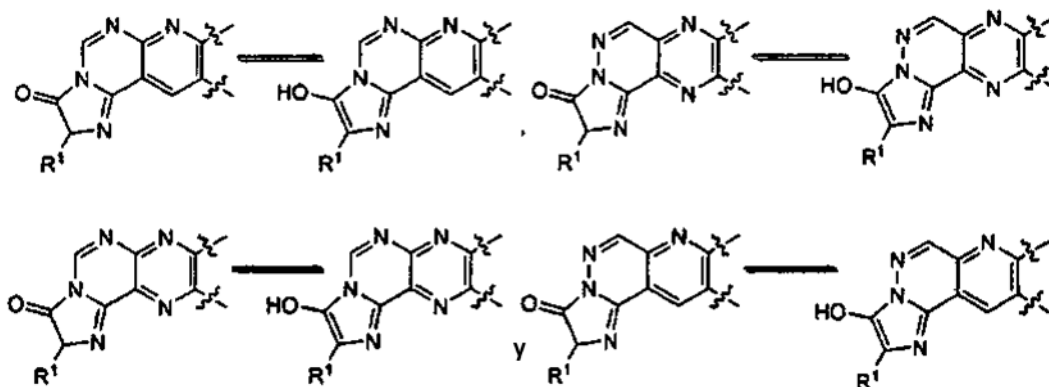
Los compuestos de la pueden tener centros asimétricos, ejes quirales, y planos quirales (tal como se describe en: E.L. Eliel y S.H. Wilen, Stereochemistry of Carbon Compounds, John Wiley & Sons, Nueva York, 1994, páginas 1119-1190), y se producen como racematos, mezclas racémicas, y diastereómeros individuales, con todos los isómeros posibles y sus mezclas, incluyendo los isómeros ópticos, incluyéndose todos los mencionados estereoisómeros en la presente invención.

50

Además, los compuestos descritos en el presente documento pueden existir como tautómeros y ambas formas tautoméricas se pretende que estén abarcadas por el alcance de la invención, incluso aunque se represente gráficamente únicamente una estructura tautomérica. Por ejemplo, lo siguiente está comprendido en el alcance de la

55





- 5 Los tetrazoles existen como una mezcla de tautómeros 1H/2H. Las formas tautoméricas del resto tetrazol están comprendidas también en el alcance de la presente invención.

10 Cuando cualquier variable (por ejemplo, R<sup>2</sup>, etc.) aparece más de una vez en cualquier constituyente, su definición en cada caso es independiente de cada uno de los otros casos- Asimismo, las combinaciones de sustituyentes y variables son permisibles solo si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables. Las líneas hacia abajo en los sistemas de anillos de los sustituyentes representan que el enlace indicado puede unirse a cualquiera de los átomos del anillo sustituibles. Si el sistema de anillo es bicíclico, se pretende que el enlace se una a cualquiera de los átomos adecuados sobre cualquier anillo del resto bicíclico.

15 Se entiende que una persona normalmente experta en la técnica puede incorporar uno o más átomos de silicio (Si) a los compuestos de la presente invención en lugar de uno o más átomos de carbono para proporcionar compuestos que sean químicamente estables y que se sinteticen fácilmente mediante técnicas conocidas en la materia a partir de materiales de partida fácilmente disponibles. El carbono y el silicio difieren en su radio covalente, lo que conduce a diferencias en la distancia de unión y en la disposición estérica cuando se comparan con los enlaces del elemento C y el elemento Si análogos. Estas diferencias conducen a cambios sutiles en el tamaño y la forma de los compuestos que contienen silicio cuando se comparan con el carbono. Una persona experta en la materia entenderá que las diferencias en el tamaño y la forma pueden conducir a cambios sutiles o drásticos en potencia, solubilidad, ausencia de actividades fuera de indicaciones, propiedades de envasado, y así sucesivamente. (Diass, J. O. et al. *Organometallics* (2006) 5:1188-1198; Showell, G.A. et al. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* (2006) 16:2555-2558).

20 Se entiende que un experto en la materia puede seleccionar los sustituyentes y los modelos de sustitución en los compuestos de la presente invención para proporcionar compuestos que sean químicamente estables y que se puedan sintetizar fácilmente mediante técnicas conocidas en la materia, así como aquellos métodos que se muestran a continuación, a partir de materiales de partida fácilmente disponibles. Si un sustituyente se sustituye por sí mismo con más de un grupo, se entiende que estos múltiples grupos pueden estar en el mismo carbono o en diferentes carbonos, siempre que den como resultado una estructura estable. La frase "opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes" debe tomarse como equivalente a la frase "opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente" y en tales casos, la realización preferida tendrá desde cero a cuatro sustituyentes, y la realización más preferida tendrá de

35 Como se usa en el presente documento, se pretende que "alquilo" incluya grupos de hidrocarburos alifáticos saturados de cadena lineal y ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, como se define en "alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)" para incluir los grupos que tienen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono en una disposición lineal o ramificada. Por ejemplo, "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>" incluye específicamente metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, f-butilo, i-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, y así sucesivamente.

40 El término "cicloalquilo" significa un grupo hidrocarburo alifático saturado monocíclico que tiene el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, "cicloalquilo" incluye ciclopropilo, metil-ciclopropilo, 2,2-dimetil-ciclobutilo, 2-etil-ciclopentilo, ciclohexilo, y así sucesivamente.

45 "Alcoxi" representa un grupo tanto cíclico como no cíclico del número indicado de átomos de carbono unido a un puente de oxígeno. "Alcoxi" abarca por tanto las definiciones de alquilo y cicloalquilo anteriores.

50 Si no se especifica el número de átomos de carbono, el término "alqueno" se refiere a un radical de hidrocarburo no aromático, lineal, ramificado o cíclico que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono a carbono. Preferentemente está presente un doble enlace carbono a carbono, y pueden estar presentes hasta cuatro doble enlaces carbono a carbono no aromáticos. De esta manera, "alqueno (C<sub>2</sub>-C)<sub>10</sub>" significa un radical alqueno que tiene de 2 a 10 átomos de carbono. Los grupos alqueno incluyen etenilo, propenilo, butenilo, 2-metilbutenilo y ciclohexenilo. La porción lineal, ramificada o cíclica del grupo alqueno puede contener dobles enlaces y puede

sustituirse si es indicado por un grupo alqueno sustituido.

El término "alqueno" se refiere a un radical de hidrocarburo no aromático, ramificado o cíclico que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono-carbono. Pueden estar presentes hasta tres triples enlaces carbono-carbono. De esta manera, "alquino ( $C_2-C_{10}$ )" significa un radical alqueno que tiene de 2 a 10 átomos de carbono. Los grupos alqueno incluyen etino, propino, butino, 3-metilbutino y así sucesivamente. La porción lineal, ramificada o cíclica del grupo alqueno puede contener triples enlaces y puede sustituirse si es indicado por un grupo alqueno sustituido.

En determinados casos, los sustituyentes pueden definirse con un intervalo de carbonos que incluye cero, tal como alqueno ( $C_0-C_6$ )-arilo. Si arilo se toma para ser fenilo, esta definición incluiría el propio fenilo así como  $-CH_2Ph$ ,  $-CH_2CH_2Ph$ ,  $CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)Ph$ , y así sucesivamente.

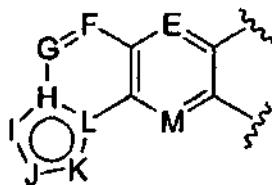
Como se usa en el presente documento, se pretende que "arilo" signifique cualquier anillo de carbono monocíclico o bicíclico de hasta 7 átomos en cada anillo, donde al menos un anillo es aromático. Los ejemplos de dichos elementos arilo incluyen fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo y bifenilo. En los casos donde el sustituyente arilo es bicíclico y un anillo es no aromático, se entiende que la unión es mediante el anillo aromático.

El término heteroarilo, tal como se usa en el presente documento, representa un anillo monocíclico o bicíclico estable de hasta 7 átomos en cada anillo, donde al menos un anillo es aromático y contiene entre 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S. Los grupos heteroarilo comprendidos en el alcance de esta definición incluyen, pero no se limitan a; acridinilo, carbazolilo, cinolinilo, quinoxalinilo, pirazolilo, indolilo, benzotriazolilo, furanilo, tienilo, benzotienilo, benzofuranilo, quinolinilo, isoquinolinilo, oxazolilo, isoxazolilo, indolilo, pirazinilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tetrahydroquinolina. Como con la definición del heterociclo a continuación, "heteroarilo" se entiende también que incluye el derivado de N-óxido de cualquier heteroarilo que contiene nitrógeno. En los casos donde el sustituyente de heteroarilo es bicíclico y un anillo es no aromático o no contiene heteroátomos, se entiende que la unión es mediante el anillo aromático o mediante el anillo que contiene el heteroátomo, respectivamente. Dichos restos heteroarilo para el sustituyente Q incluyen, pero no se limitan a: 2-bencimidazolilo, 2-quinolinilo, 3-quinolinilo, 4-quinolinilo, 1-isoquinolinilo, 3-isoquinolinilo y 4-isoquinolinilo.

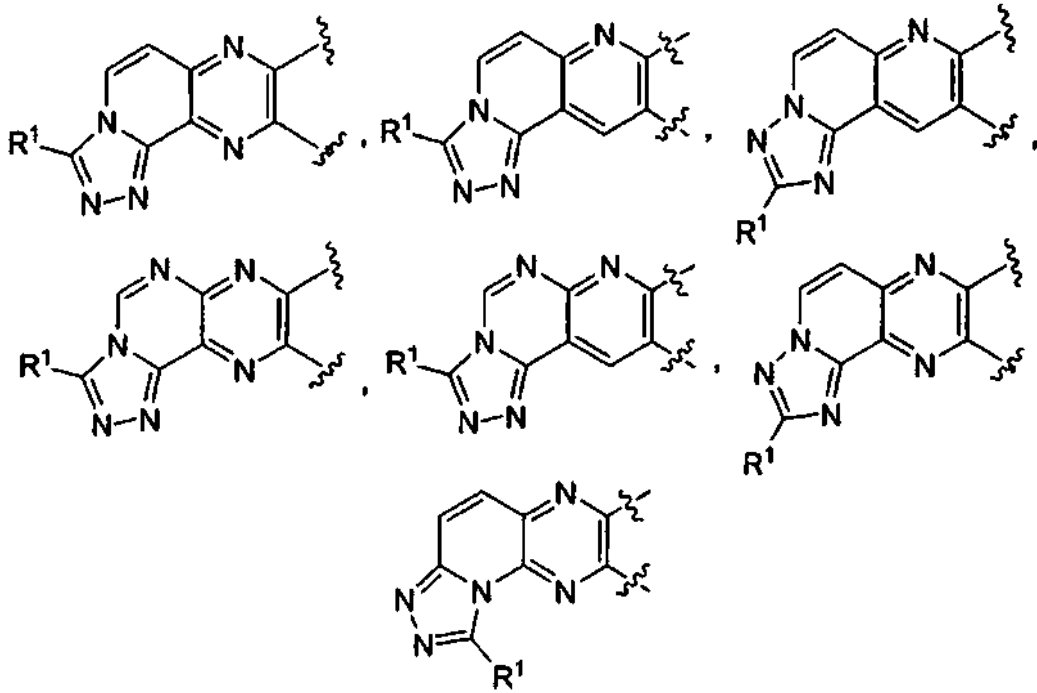
Se pretende que el término "heterociclo" o "heterociclilo" tal como se usa en el presente documento signifique un heterociclo aromático o no aromático de 3 a 10 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S, e incluye grupos bicíclicos. "Heterociclilo" incluye por tanto los heteroarilos anteriormente mencionados, así como sus análogos dihidro y tetrahydro. Los ejemplos adicionales de "heterociclilo" incluyen, pero no se limitan a los siguientes: benzoimidazolilo, benzoimidazolono, benzofuranilo, benzofurazano, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, carbazolilo, carbolinilo, cinolinilo, furanilo, imidazolilo, indolinilo, indolilo, indolazino, indazolilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxazolona, isoxazolona, oxetano, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridopiridinilo, piridazinilo, piridilo, pirimidilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolilo, quinoxalinilo, tetrahidropirano, tetrazolilo, tetrazolopiridilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo, azetidino, 1,4-dioxano, hexahidroazepino, piperazino, piperidinilo, piridin-2-onilo, pirrolidinilo, morfolino, tiomorfolino, dihidrobenzoimidazolilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, dihidrobenzoxazolilo, dihidrofuranilo, dihidroimidazolilo, dihidroindolilo, dihidroisoxazolilo, dihidroisotiazolilo, dihidrooxadiazolilo, dihidrooxazolilo, dihidropirazinilo, dihidropirazolilo, dihidropiridinilo, dihidropirimidinilo, dihidropirrolilo, dihidroquinolinilo, dihidrotetrazolilo, dihidrotiadiazolilo, dihidrotiazolilo, dihidrotienilo, dihidrotiazolilo, dihidroazetidino, metilendioxi-benzoílo, tetrahydrofuranilo, y tetrahydrotienilo, y sus N-óxidos. La unión de un sustituyente de heterociclo puede producirse mediante un átomo de carbono o mediante un heteroátomo.

Como apreciarán los expertos en la materia, se pretende que "halo" o "halógeno" tal como se usa en el presente documento incluya cloro, flúor (F), bromo (Br) y yodo (I).

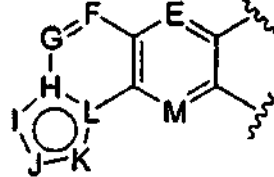
En una realización de Fórmula B, el resto ilustrado por la fórmula:



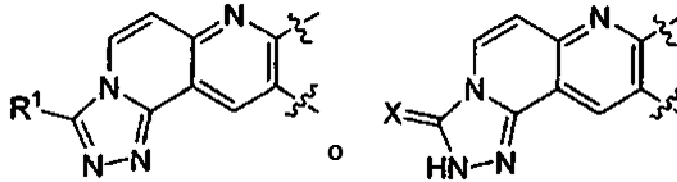
incluye las siguientes estructuras:



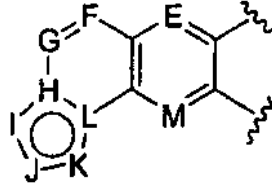
En otra realización de Fórmula B, el resto ilustrado por la fórmula:



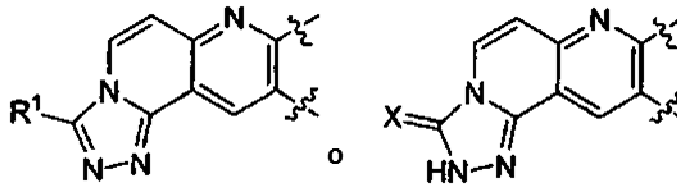
5 es:



10 En otra realización de Fórmula B, el resto ilustrado por la fórmula:

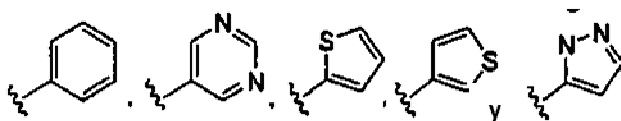


15 es:



20 En una realización, el anillo Z se selecciona entre: fenilo y heterociclilo.

En otra realización, El anillo Z se selecciona entre:



En otra realización adicional, el anillo Z es fenilo.

5 En una realización, p es independientemente 0, 1, 2 o 3.

En una realización adicional, p es independientemente 0, 1 o 2.

En otra realización, p es independientemente 1.

10 En una realización,  $R^1$  se selecciona entre: oxo,  $(C=O)_aO_b$  alquilo ( $C_1-C_{10}$ ), arilo  $(C=O)_aO_b$ ,  $(C=O)_aO_b$  alquenilo ( $C_2-C_{10}$ ),  $(C=O)_aO_b$  alquinilo ( $C_2-C_{10}$ ),  $CO_2H$ , halo, OH,  $O_b$  perfluoroalquilo ( $C_1-C_6$ ),  $(C=O)_aNR^7R^8$ , CN,  $(C=O)_aO_b$  cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ),  $S(O)_2NR^7R^8$ , SH,  $S(O)_2$ -alquilo ( $C_1-C_{10}$ ) y  $(C=O)_aO_b$ -heterociclilo, dicho alquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, y heterociclilo se sustituye opcionalmente con  $R^{6a}$ .

15 En otra realización,  $R^1$  se selecciona entre: oxo,  $(C=O)_aO_b$  alquilo ( $C_1-C_{10}$ ),  $CO_2H$ , halo, OH, CN, alcoxi ( $C_1-C_6$ ),  $S(O)_2NR^7R^8$ , SH,  $S(O)_2$ -alquilo ( $C_1-C_{10}$ ),  $O(C=O)$  alquilo ( $C_1-C_6$ ) y  $N(R^b)_2$ , dicho alquilo se sustituye opcionalmente con  $R^{6a}$ .

20 En otra realización,  $R^1$  se selecciona entre: oxo,  $NH_2$ , OH, SH,  $O_a$  alquilo ( $C_1-C_6$ ), dicho alquilo se sustituye opcionalmente con  $R^{6a}$ .

En otra realización,  $R^2$  se selecciona entre: oxo,  $(C=O)_aO_b$  alquilo ( $C_1-C_{10}$ ),  $CO_2H$ , halo, OH, CN, alcoxi ( $C_1-C_6$ ),  $O(C=O)$  alquilo ( $C_1-C_6$ ), alquenilo ( $C_2-C_{10}$ ) y  $N(R^b)_2$ , dicho alquilo se sustituye opcionalmente con  $R^b$ , OH, alcoxi ( $C_1-C_6$ ), halógeno,  $CO_2H$ , CN,  $O(C=O)$  alquilo ( $C_1-C_6$ ), oxo, y  $N(R^b)_2$ .

25 En una realización  $R^b$  se selecciona independientemente entre H y alquilo ( $C_1-C_6$ ).

En otra realización de Fórmula C, El anillo Y es ciclobutilo;

30  $R^1$  se selecciona entre: H, heterociclilo, cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ), OH, alquilo ( $C_1-C_6$ ), NH alquilo ( $C_1-C_6$ ), NH-heterociclilo, NH-cicloalquilo, dicho heterociclilo, cicloalquilo y alquilo se sustituye opcionalmente con: halo, alquilo ( $C_1-C_6$ ), alquilo ( $C_1-C_6$ )- $NH_2$ , OH, O alquilo ( $C_1-C_6$ ) y  $R^2$  es H o F.

En una realización de Fórmula B, El anillo Y es ciclobutilo;  $R^1$  es: o alquilo ( $C_1-C_6$ ), y  $R^2$  es H o F.

35 En otra realización de Fórmula B, El anillo Y es ciclobutilo;  $R^1$  es: H, OH, o alquilo ( $C_1-C_6$ ); y  $R^2$  es H o F.

En otra realización de Fórmula B, El anillo Y es ciclobutilo; p es 0; y  $R^1$  es H, pirimidilo, oxo, OH, metilo o ciclopropilo.

40 En otra realización de Fórmula B, El anillo Y es ciclobutilo; p es 0; y  $R^1$  es OH u oxo.

En una realización de Fórmula C,  $R^1$  se selecciona entre: oxo,  $(C=O)_aO_b$  alquilo ( $C_1-C_{10}$ ), arilo  $(C=O)_aO_b$ ,  $(C=O)_aO_b$  alquenilo ( $C_2-C_{10}$ ),  $(C=O)_aO_b$  alquinilo ( $C_2-C_{10}$ ),  $CO_2H$ , halo, OH,  $O_b$  perfluoroalquilo ( $C_1-C_6$ ),  $(C=O)_aNR^7R^8$ , CN,  $(C=O)_aO_b$  cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ),  $S(O)_2NR^7R^8$ , SH,  $S(O)_2$ -alquilo ( $C_1-C_{10}$ ) y  $(C=O)_aO_b$ -heterociclilo, dicho alquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, y heterociclilo se sustituye opcionalmente con  $R^{6a}$ .

45 En otra realización de Fórmula C,  $R^1$  se selecciona entre: oxo,  $(C=O)_aO_b$  alquilo ( $C_1-C_{10}$ ),  $CO_2H$ , halo, OH, CN, alcoxi ( $C_1-C_6$ ),  $S(O)_2NR^7R^8$ , SH,  $S(O)_2$ -alquilo ( $C_1-C_{10}$ ),  $O(C=O)$  alquilo ( $C_1-C_6$ ) y  $N(R^b)_2$ , dicho alquilo se sustituye opcionalmente con  $R^{6a}$ .

50 En otra realización de Fórmula C,  $R^1$  se selecciona entre: oxo,  $NH_2$ , OH, SH,  $O_a$  alquilo ( $C_1-C_6$ ), dicho alquilo se sustituye opcionalmente con  $R^{6a}$ .

55 En otra realización de Fórmula C,  $R^2$  se selecciona entre: oxo,  $(C=O)_aO_b$  alquilo ( $C_1-C_{10}$ ),  $CO_2H$ , halo, OH, CN, alcoxi ( $C_1-C_6$ ),  $O(C=O)$  alquilo ( $C_1-C_6$ ), alquenilo ( $C_2-C_{10}$ ) y  $N(R^b)_2$ , dicho alquilo se sustituye opcionalmente con  $R^b$ , OH, alcoxi ( $C_1-C_6$ ), halógeno,  $CO_2H$ , CN,  $O(C=O)$  alquilo ( $C_1-C_6$ ), oxo, y  $N(R^b)_2$ .

60 En otra realización de Fórmula C,  $R^1$  se selecciona entre: H, heterociclilo, cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ), OH, alquilo ( $C_1-C_6$ ), NH alquilo ( $C_1-C_6$ ), NH-heterociclilo, NH-cicloalquilo, dicho heterociclilo, cicloalquilo y alquilo se sustituye opcionalmente con: halo, alquilo ( $C_1-C_6$ ), alquilo ( $C_1-C_6$ )- $NH_2$ , OH, O alquilo ( $C_1-C_6$ ) y  $R^2$  se selecciona entre: H y halógeno.



En otra realización de Fórmula C, El anillo Y es ciclobutilo; R<sup>1</sup> se selecciona entre: H, heterociclilo, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), OH, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NH alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NH-heterociclilo, NH-cicloalquilo, dicho heterociclilo, cicloalquilo y alquilo se sustituye opcionalmente con: halo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NH<sub>2</sub>, OH, O alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y R<sup>2</sup> es H o F.

5 En otra realización de Fórmula C, El anillo Y es ciclobutilo; R<sup>1</sup> es: o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y R<sup>2</sup> es H o F.

En otra realización de Fórmula C, El anillo Y es ciclobutilo; R<sup>1</sup> es: H, OH, o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); y R<sup>2</sup> es H o F.

En otra realización de Fórmula C, El anillo Y es ciclobutilo; p es 0; y R<sup>1</sup> es H, pirimidilo, oxo, OH, metilo o ciclopropilo.

10

En otra realización de Fórmula C, El anillo Y es ciclobutilo; p es 0; y R<sup>1</sup> es OH u oxo.

En una realización de Fórmula D, R<sup>1</sup> se selecciona entre: oxo, (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), arilo (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>, (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), CO<sub>2</sub>H, halo, OH, O<sub>b</sub> perfluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (C=O)<sub>a</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, CN, (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, SH, S(O)<sub>2</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) y (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>-heterociclilo, dicho alquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, y heterociclilo se sustituye opcionalmente con R<sup>6a</sup>.

15

En otra realización de Fórmula D, R<sup>1</sup> se selecciona entre: oxo, (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), CO<sub>2</sub>H, halo, OH, CN, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, SH, S(O)<sub>2</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), O(C=O) alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, dicho alquilo se sustituye opcionalmente con R<sup>6a</sup>.

20

En otra realización de Fórmula D, R<sup>1</sup> se selecciona entre: oxo, NH<sub>2</sub>, OH, SH, O<sub>a</sub> alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dicho alquilo se sustituye opcionalmente con R<sup>6a</sup>.

25

En otra realización de Fórmula D, R<sup>2</sup> se selecciona entre: oxo, (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), CO<sub>2</sub>H, halo, OH, CN, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), O(C=O) alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>) y N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, dicho alquilo se sustituye opcionalmente con R<sup>b</sup>, OH, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, CO<sub>2</sub>H, CN, O(C=O) alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), oxo, y N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>.

30

En otra realización de Fórmula D, R<sup>1</sup> se selecciona entre: H, heterociclilo, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), OH, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NH alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NH-heterociclilo, NH-cicloalquilo, dicho heterociclilo, cicloalquilo y alquilo se sustituye opcionalmente con: halo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NH<sub>2</sub>, OH, O alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y R<sup>2</sup> se selecciona entre: H y halógeno.

35

En otra realización de Fórmula D, El anillo Y es ciclobutilo; R<sup>1</sup> se selecciona entre: H, heterociclilo, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), OH, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NH alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NH-heterociclilo, NH-cicloalquilo, dicho heterociclilo, cicloalquilo y alquilo se sustituye opcionalmente con: halo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NH<sub>2</sub>, OH, O alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y R<sup>2</sup> es H o F.

En otra realización de Fórmula D, El anillo Y es ciclobutilo; R<sup>1</sup> es: o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y R<sup>2</sup> es H o F.

40

Incluida en la presente invención está la forma libre de los compuestos de Fórmula A, así como las sales farmacéuticamente aceptables y los estereoisómeros de los mismos. Algunos de los compuestos específicos aislados ilustrados en el presente documento son las sales protonadas de los compuestos de amina. El término "forma libre" se refiere a los compuestos de amina en forma no salina. Las sales farmacéuticamente aceptables abarcadas no solo incluyen las sales aisladas ilustradas de los compuestos específicos descritos en el presente documento, sino también todas las sales farmacéuticamente aceptables normales de la forma libre de los compuestos de Fórmula A. La forma libre de los compuestos salinos específicos descritos se puede aislar usando las técnicas conocidas en la materia. Por ejemplo, se puede regenerar la forma libre tratando la sal con una disolución de base acuosa diluida adecuada tal como NaOH acuoso diluido, carbonato potásico, amoníaco y bicarbonato de sodio. Las formas libres pueden diferir de sus respectivas formas salinas en determinadas propiedades, tal como la solubilidad en disolventes polares. Pero las sales de ácido y de base son farmacéuticamente equivalentes de otra forma con sus respectivas formas libres para los fines de la invención.

45

50

Las sales farmacéuticamente aceptables de los presentes compuestos se pueden sintetizar a partir de los compuestos de la presente invención que contienen un resto básico o ácido mediante métodos químicos convencionales. En general, las sales de los compuestos básicos se preparan tanto mediante cromatografía de intercambio iónico como haciendo reaccionar la base libre con cantidades estequiométricas o con un exceso del ácido inorgánico u orgánico formador de la sal deseada en un disolvente adecuado o diversas combinaciones de disolventes. De igual forma, las sales de los compuestos ácidos se forman mediante reacciones con la base inorgánica u orgánica adecuada.

55

De esta manera, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen las sales no tóxicas convencionales de los compuestos de la presente invención que se forman haciendo reaccionar el presente compuesto básico con un ácido inorgánico u orgánico. Por ejemplo, las sales no tóxicas convencionales incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares, así como las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como ácido acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxi-benzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico, isetiónico, trifluoroacético (TFA) y similares.

60

65

Quando el compuesto de la presente invención es ácido, las "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a las sales preparadas a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables que incluyen bases inorgánicas y bases orgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen sales de amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, litio, magnesio, sales mangánicas, manganosas, de potasio, sodio, cinc y similares. Se prefieren particularmente las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales derivadas de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como arginina, betaína cafeína, colina, N,N<sup>1</sup>-dibenciletildiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina tripropilamina, trometamina y similares.

La preparación de las sales farmacéuticamente aceptables descritas anteriormente y otras sales farmacéuticamente aceptables típicas se describe más completamente en Berg y col., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977:66:1-19.

Se señalará que los compuestos de la presente invención pueden ser potencialmente sales internas o iones híbridos, debido a que en condiciones fisiológicas un resto de ácido desprotonado en el compuesto, tal como un grupo carboxilo, puede ser aniónico, y esta carga electrónica puede a continuación desequilibrarse frente a la carga catiónica de un resto básico protonado o alquilado, tal como un átomo de nitrógeno cuaternario.

#### UTILIDADES

Los compuestos de la presente invención son inhibidores de la actividad de Akt y de esta manera son útiles en el tratamiento del cáncer, en concreto cánceres asociados con irregularidades en la actividad de Akt y dianas celulares corriente abajo de Akt. Dichos cánceres incluyen, pero no se limitan a, cáncer de ovario, de páncreas, de mama y de próstata, así como cánceres (incluyendo glioblastoma) en los que está mutado el PTEN supresor del tumor (Cheg et al., Proc. Natl. Acad. Sci. (1992) 89:9267-9271; Cheng et al., Proc. Natl. Acad. Sci. (1996) 93:3636-3641; Bellacosa et al., Int. J. Cancer (1995) 64:280-285; Nakatani et al., J. Biol. Chem. (1999) 274:21528-21532; Graff, Expert. Opin. Ther. Targets (2002) 6(1):103-113; y Yamada y Araki, J. Cell Science. (2001) 114:2375-2382; Mischel y Cloughesy, Brain Pathol. (2003) 13(1):52-61).

Los compuestos, composiciones y métodos proporcionados en el presente documento se considera que son útiles para el tratamiento del cáncer. Los cánceres que se pueden tratar por los compuestos, composiciones y métodos de la invención incluyen, pero no se limitan a: cardíacos: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rhabdomyosarcoma, liposarcoma), mixoma, rhabdomyoma, fibroma, lipoma y teratoma; pulmón: de pulmón no microcítico, carcinoma broncogénico (espinocelular, células pequeñas indiferenciadas, células grandes indiferenciadas, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma; gastrointestinal: esófago (carcinoma espinocelular, adenocarcinoma, leiomyosarcoma, linfoma), estómago (carcinoma, linfoma, leiomyosarcoma), páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinoma, glucagonoma, páncreas (adenocarcinoma ductal, tumores carcinoides, vipoma), intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomyoma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma vellosa, hamartoma, leiomyoma), colon, colorrectal, rectal; tracto genitourinario: riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm [nefroblastoma], linfoma, leucemia), vejiga y uretra (carcinoma espinocelular, carcinoma de células transicionales, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma), testis (seminoma teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intestinales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoides, lipoma); hígado: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma; hueso: sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células del retículo), mieloma múltiple, cordoma de tumor maligno de células gigantes, osteocondroma (exostosis osteocartilaginosa), condroma benigno, condroblastoma condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes; sistema nervioso: cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteítis deformante), meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cerebro (astrocitoma meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma [pinealoma], glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), neurofibroma de médula espinal, meningioma, glioma, sarcoma); ginecológico: útero (carcinoma endometrial), cuello del útero (carcinoma de cuello del útero, displasia cervical pretumoral), ovarios (carcinoma de ovario [cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma sin clasificar], tumores de células granulosa-tecales, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma espinocelular, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de células transparentes, carcinoma espinocelular, sarcoma botriode (rhabdomyosarcoma embrionario), trompas de falopio (carcinoma); hematológico: sangre (leucemia mielóide [aguda y crónica], leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico), enfermedad de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin [linfoma maligno]; piel: melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma espinocelular, sarcoma de Kaposi, lunares displásicos nevocíticos, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides, psoriasis; y glándulas adrenales; neuroblastoma. De esta manera, el término "célula cancerosa", tal como se proporciona en el presente documento, incluye una célula que experimenta una de las dolencias anteriormente

identificadas.

Los cánceres que se pueden tratar por los compuestos, y composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a: mama, próstata, colon, colorrectal, pulmón, cáncer de pulmón no microcítico, cerebro, testículo, estómago, páncreas, piel, intestino delgado, intestino grueso, garganta, de cabeza y cuello, oral, hueso, hígado, de vejiga, riñón, de tiroides y sangre.

Los cánceres que se pueden tratar por los compuestos, y composiciones de la invención incluyen: mama, próstata, colon, cáncer de ovario, colorrectal, pulmón y células pulmonares no microcíticas.

Los cánceres que se pueden tratar por los compuestos, y composiciones de la invención incluyen: mama, colon, (colorrectal) y pulmón (de pulmón de células no microcíticas).

Los cánceres que se pueden tratar por los compuestos, y composiciones de la invención incluyen: linfoma y leucemia.

Los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento del cáncer de mama.

Los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento del cáncer de próstata.

La señalización de Akt regula múltiples etapas en la angiogénesis. Shiojima y Walsh, *Circ. Res.* (2002) 90:1243-1250. Se conoce en la bibliografía la utilidad de los inhibidores de la angiogénesis en el tratamiento del cáncer, véase J. Rak et al. *Cancer Research*, 55:4575-4580, 1995 y Dredge et al., *Expert Opin. Biol. Ther.* (2002) 2(8):953-966, por ejemplo. Se ha mostrado el papel de la angiogénesis en el cáncer en numerosos tipos de cánceres y tejidos: carcinoma de mama (G. Gasparini y A.L. Harris, *J. Clin. Oncol.*, 1995, 13:765-782; M. Toi et al., *Japón. J. Cancer Res.*, 1994, 85:1045-1049); carcinomas de vejiga (A.J. Dickinson et al., *Br. J. Urol.*, 1994, 74:762-766); carcinomas de colon (L.M. Ellis et al., *Surgery*, 1996, 120(5):871-878); y tumores de la cavidad oral (J.K. Williams et al., *Am. J. Surg.*, 1994, 168:373-380). Otros cánceres incluyen, tumores avanzados, leucemia de células pilosas, melanoma, avanzado de cabeza y cuello, células renales metastásicas, linfoma no de Hodgkin, de mama metastásico, adenocarcinoma de mama, melanoma avanzado, de páncreas, gástrico, glioblastoma, pulmón, cáncer de ovario, cáncer de pulmón no microcítico, próstata, cáncer de pulmón microcítico, carcinoma de células renales, diversos tumores sólidos, mieloma múltiple, cáncer de próstata metastásico, glioma maligno, cáncer renal, linfoma, enfermedad metastásica refractaria, mieloma múltiple refractario, cáncer de cuello de útero, sarcoma de Kaposi, glioma anaplásico recurrente, y cáncer de colon metastásico (Dredge et al., *Expert Opin. Biol. Ther.* (2002) 2(8):953-966). De esta manera, los inhibidores de Akt descritos en la presente solicitud son también útiles en el tratamiento de estos cánceres relacionados con la angiogénesis.

Los tumores que han experimentado neovascularización muestran un potencial aumentado para la metástasis. De hecho, la angiogénesis es esencial para el crecimiento tumoral y la metástasis. (S.P. Cunningham, et al., *Can. Research*, 61: 3206-3211 (2001)). Los inhibidores de Akt descritos en la presente solicitud son por tanto también útiles para prevenir o disminuir la metástasis de células tumorales.

Incluido además en el alcance de la invención está un compuesto para su uso en un método para el tratamiento o la prevención de una enfermedad en la que está implicada la angiogénesis que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención. Las enfermedades neovasculares son un ejemplo de dolencias donde muchos de los daños de los tejidos resultantes se pueden atribuir a una infiltración anómala de los vasos sanguíneos en el ojo (véase el documento WO 00/30651, publicado el 2 de junio de 2000). La infiltración indeseable puede ser estimulada por la retinopatía isquémica, tal como la resultante de la retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, oclusiones de la vena retinal, etc., o por enfermedades degenerativas, tales como la neovascularización coroidal observada en la degeneración macular relacionada con la edad. Inhibir el crecimiento de los vasos sanguíneos mediante la administración de los presentes compuestos podría por tanto prevenir la infiltración de los vasos sanguíneos y prevenir o tratar enfermedades en las que está implicada la angiogénesis, tales como las enfermedades oculares de tipo vascularización retinal, retinopatía diabética, degeneración macular relacionada con la edad, y similares.

Incluido además en el alcance de la invención está un compuesto para el uso en un método para el tratamiento o la prevención de una enfermedad en la que está implicada la angiogénesis, que incluye, pero que no se limita a: enfermedades oculares (tales como, vascularización de la retina, retinopatía diabética y degeneración macular relacionada con la edad), aterosclerosis, artritis, psoriasis, obesidad y enfermedad de Alzheimer (Dredge et al., *Expert Opin. Biol. Ther.* (2002) 2(8):953-966). En otra realización, un método para tratar o prevenir una enfermedad en la que está implicada la angiogénesis incluye: enfermedades oculares (tales como, vascularización de la retina, retinopatía diabética y degeneración macular relacionada con la edad), aterosclerosis, artritis y psoriasis.

Incluido además en el alcance de la invención está un compuesto para el uso en un método para tratar enfermedades hiperproliferativas tales como la restenosis, inflamación, enfermedades autoinmunes y alergia/asma.

Incluido además en el alcance de la presente invención está el uso de los presentes compuestos para revestir prótesis endovasculares (stents) y por tanto el uso de los presentes compuestos en prótesis endovasculares revestidas para el tratamiento y/o la prevención de la restenosis (documento WO03/032809).

5 Incluido además en el alcance de la presente invención está el uso de los presentes compuestos para el tratamiento y/o la prevención de la osteoartritis (documento WO03/035048).

Incluido además en el alcance de la invención está un compuesto para el uso en un método para tratar el hiperinsulinismo.

10 Los compuestos de la invención son también útiles en la preparación de un medicamento que es útil en el tratamiento de las enfermedades descritas anteriormente, en particular el cáncer.

15 En una realización de la invención, el presente compuesto es un inhibidor selectivo cuya eficacia es dependiente del dominio PH. En esta realización, el compuesto presenta una disminución en la actividad inhibitoria *in vitro* o en la actividad inhibitoria no *in vitro* frente a las proteínas Akt truncadas que carecen del dominio PH

20 En una realización adicional, el presente compuesto se selecciona entre el grupo de un inhibidor selectivo de Akt1, un inhibidor selectivo de Akt2 y un inhibidor selectivo de Akt1 y Akt2.

En otra realización, el presente compuesto se selecciona entre el grupo de un inhibidor selectivo de Akt1, un inhibidor selectivo de Akt2, un inhibidor selectivo de Akt3 y un inhibidor selectivo de dos de las tres isoformas de Akt.

25 En otra realización, el presente compuesto es un inhibidor selectivo de las tres isoformas de Akt, pero no es un inhibidor de una, dos o todas las mencionadas isoformas de Akt que se han modificado para eliminar el dominio PH, la región bisagra o el dominio PH y la región bisagra.

30 La presente invención se dirige además a un compuesto para el uso en un método para inhibir la actividad de Akt que comprende administrar a un mamífero que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz del presente compuesto.

35 Los compuestos de la invención se pueden administrar a mamíferos, incluyendo seres humanos, tanto solos como, en combinación con vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables, en una composición farmacéutica, de acuerdo con la práctica farmacéutica normalizada. Los compuestos se pueden administrar por vía oral o parenteral, incluyendo las rutas intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea, rectal y tópica de administración.

40 Las composiciones farmacéuticas que contienen el principio activo pueden estar en forma adecuada para el uso oral, por ejemplo, como comprimidos, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Se pueden preparar composiciones previstas para uso oral de acuerdo con cualquier método conocido en la materia para la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados entre el grupo que consiste en agentes endulzantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes a fin de proporcionar preparaciones sabrosas y farmacéuticamente elegantes. Los comprimidos contienen el principio activo en una premezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos

45 excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegrantes, por ejemplo, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina, polivinil-pirrolidona o acacia, y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin revestir o pueden estar revestidos mediante técnicas conocidas para enmascarar el

50 sabor desagradable del fármaco o retrasar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar por tanto una acción sostenida durante un periodo más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material enmascarante soluble en agua tal como hidroxipropilmetilcelulosa o hidroxipropilcelulosa, o un material de retraso temporal tal como etil celulosa, acetato butirato de celulosa.

55 Se pueden presentar también formulaciones para uso oral como cápsulas de gelatina dura donde el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato cálcico, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda donde el principio activo se mezcla con un vehículo soluble en agua tal como polietilenglicol o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida, o aceite de oliva,

60 Las suspensiones acuosas contienen el material activo en premezcla con los excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes son agentes suspensores, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia; los agentes dispersantes o humectantes pueden ser un fosfátido que se produce naturalmente, por ejemplo, lecitina, o los productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo, estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo

65 heptadecaetilenoxietanol, o los productos de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de

ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietilen sorbitol, o los productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídrido de hexitol, por ejemplo, monooleato de polietilen sorbitán. Las suspensiones acuosas pueden contener también uno o más conservantes por ejemplo, etilo, o N-propil p-hidroxibenzoato, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes, y uno o más agentes endulzantes, tales como sacarosa, sacarina o aspartame.

Se pueden formular suspensiones oleosas suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de araquis, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo, cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden añadir agentes endulzantes tales como los que se muestran anteriormente, y agentes aromatizantes para proporcionar una preparación oral sabrosa. Se pueden preservar estas composiciones mediante la adición de un antioxidante tal como hidroxianisol butilado o alfa-tocoferol.

Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el principio activo en premezcla con un agente dispersante o humectante, un agente suspensor y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes adecuados y los agentes suspensores se ejemplifican mediante los ya mencionados anteriormente. Pueden estar presentes también excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes y perfumantes. Se pueden preservar estas composiciones mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar también en la forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de araquis, o un aceite mineral, por ejemplo, parafina líquida o las mezclas de esta. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser fosfátidos que se producen naturalmente, por ejemplo, lecitina de semillas de soja, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de polioxietilen sorbitán. Las emulsiones pueden contener también agentes endulzantes, agentes aromatizantes, conservantes y antioxidantes.

Se pueden formular jarabes y elixires con agentes endulzantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones pueden contener también un emoliente, un conservante, agentes aromatizantes y colorantes y un antioxidante,

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en la forma de disoluciones acuosas inyectables estériles. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear se encuentran agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico.

La preparación inyectable estéril puede ser también una microemulsión de aceite en agua inyectable estéril donde el principio activo se disuelve en la fase oleosa. Por ejemplo, el principio activo puede disolverse en primer lugar en una mezcla de aceite de semillas de soja y lecitina. La disolución oleosa se introduce a continuación en una mezcla de agua y glicerol y se procesa para formar una microemulsión.

Las disoluciones o microemulsiones inyectables se pueden introducir en el torrente sanguíneo de un paciente mediante inyección local en bolo. Como alternativa, puede ser ventajoso administrar la disolución o microemulsión de tal manera que se mantenga una concentración en circulación constante del presente compuestos. A fin de mantener dicha concentración constante, se puede utilizar un dispositivo de administración intravenosa continua. Un ejemplo de dicho dispositivo es la bomba intravenosa Deltac CADD-PLUS™ modelo 5400.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en la forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril para la administración intramuscular y subcutánea. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida utilizando los agentes de dispersión y humectación y los agentes de suspensión adecuados que se han citado anteriormente. La preparación estéril inyectable puede ser también una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una disolución en 1,3-butano diol. Además, se usan convencionalmente aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin se puede emplear cualquier aceite fijo suave incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, aceites grasos tales como ácido oleico en la preparación de sustancias inyectables.

Se pueden administrar también compuestos de Fórmula I en la forma de supositorios para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperatura ambiente pero que sea líquido a temperatura rectal y por tanto se funda en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales incluyen manteca de cacao, gelatina glicerada, aceites vegetales hidrogenados, mezclas de polietilenglicoles de diversos pesos moleculares y ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol.

Para uso tópico, se emplean cremas, pomadas, gelatinas, disoluciones o suspensiones, etc., que contienen el Compuesto de Fórmula A. (Para los fines de esta solicitud, la aplicación tópica deberá incluir lavados y gárgaras bucales).

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en forma intranasal mediante el uso tópico de vehículos y dispositivos de administración intranasales, o mediante rutas transdérmicas, utilizando aquellas formas de parches en piel transdérmicos bien conocidas por las personas normalmente expertas en la materia. Para administrarse en la forma de un sistema de administración transdérmica, la administración de la dosis será, por supuesto, continua más bien que intermitente a lo largo del régimen de dosificación. Los compuestos de la presente invención pueden también administrarse como un supositorio que emplea bases tales como manteca de cacao, gelatina glicerada, aceites vegetales hidrogenados, mezclas de polietilenglicoles de diversos pesos moleculares y ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol.

10 Cuando una composición de acuerdo con la presente invención se administra a un sujeto humano, el médico a cargo del tratamiento determinará normalmente la dosificación diaria variando la dosificación generalmente de acuerdo con la edad, peso, y respuesta del paciente individual, así como con la gravedad de los síntomas del paciente.

15 El régimen terapéutico que utilizan los compuestos de la presente invención se puede seleccionar de acuerdo con varios factores que incluyen el tipo, la especie, edad, peso, sexo y el tipo de cáncer que se está tratando; la gravedad (es decir, la etapa) del cáncer que se va a tratar; la vía de administración; la función renal y hepática del paciente; y el compuesto concreto o la sal del mismo empleado. Un médico o un veterinario normalmente expertos pueden determinar y prescribir fácilmente la cantidad eficaz del fármaco requerida para tratar, por ejemplo, prevenir, inhibir (completa o parcialmente) o detener el progreso de la enfermedad. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en una dosis diaria total de hasta 10.000 mg. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar una vez al día (QD), o dividida en múltiples dosis diarias tales como dos veces al día (BID), y tres veces al día (TID). Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en una dosificación diaria total de hasta 10.000 mg. (p. ej., 2.000 mg, 3.000 mg, 4.000 mg, 6.000 mg, 8.000 mg o 10.000 mg, que se pueden administrar en una dosis diaria o se pueden dividir en múltiples dosis diarias tal como se ha descrito anteriormente.

20 Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en una dosis diaria total de hasta 1.000 mg. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar una vez al día (QD), o dividida en múltiples dosis diarias tales como dos veces al día (BID), y tres veces al día (TID). Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en una dosificación diaria total de hasta 1.000 mg. (p. ej., 200 mg, 300 mg, 400 mg, 600 mg, 800 mg o 1.000 mg, que se pueden administrar en una dosis diaria o se pueden dividir en múltiples dosis diarias tal como se ha descrito anteriormente.

30 Además, la administración puede ser continua, es decir, cada día, o intermitente. Los términos "intermitente" o "intermitentemente" tal como se usa en el presente documento significan detener y comenzar a intervalos tanto regulares como irregulares. Por ejemplo, la administración intermitente de un compuesto de la presente invención puede ser la administración una a seis días por semana o puede significar la administración en ciclos (por ejemplo, la administración diaria durante dos a ocho semanas consecutivas, a continuación, un resto de periodo sin administración durante hasta una semanas) o puede significar la administración en días alternos.

40 Además, se pueden administrar los compuestos de la presente invención de acuerdo con cualquiera de los calendarios descritos anteriormente, consecutivamente durante unas pocas semanas, seguido por un resto de periodo. Por ejemplo, se pueden administrar los compuestos de la presente invención de acuerdo con uno cualquiera de los calendarios descritos anteriormente de dos a ocho semanas, seguido por un resto de periodo de una semana, o dos veces al día a una dosis de 100 - 500 mg durante tres a cinco días una semana. En otra realización particular, se pueden administrar los compuestos de la presente invención tres veces al día durante dos semanas consecutivas, seguido por el resto de una semana.

50 Una cualquiera o más de las dosificaciones específicas y los calendarios de dosificación de los compuestos de la presente invención, puede ser también aplicable a uno cualquiera o más de los agentes terapéuticos que se van a usar en el tratamiento combinado (denominado a partir de ahora como el "segundo agente terapéutico").

55 Además, la dosificación específica y el calendario de dosificación de este segundo agente terapéutico pueden variar adicionalmente, y la dosis óptima, el calendario y la ruta de administración se determinarán basándose en el segundo agente terapéutico específico que se está usando.

60 Por supuesto, la ruta de administración de los compuestos de la presente invención es independiente de la ruta de administración del segundo agente terapéutico. En una realización, la administración de un compuesto de la presente invención es la administración oral. En otra realización, la administración de un compuesto de la presente invención es la administración intravenosa. De esta manera, De acuerdo con estas realizaciones, un compuesto de la presente invención se administra por vía oral o intravenosa, y el segundo agente terapéutico se puede administrar por vía oral, parenteral, intraperitoneal, intravenosa, intraarterial, transdérmicamente, sublingual, intramuscular, rectal, transbucal, intranasal, liposomal, mediante inhalación, vaginal, intraocular mediante administración local mediante catéter o prótesis endovascular, subcutánea, intraadiposa, intraarticular, por vía intratecal, o en una forma de dosificación de liberación lenta

65

Además, se puede administrar un compuesto de la presente invención y un segundo agente terapéutico mediante el mismo modo de administración, es decir, ambos agentes administrados por ejemplo por vía oral, por vía IV. Sin embargo, está comprendido también en el alcance de la presente invención administrar un compuesto de la presente invención mediante un modo de administración, por ejemplo, por vía oral, y administrar el segundo agente terapéutico mediante otro modo de administración, por ejemplo, por vía IV, o cualesquiera otros modos de administración descritos a partir de ahora en el presente documento.

El primer procedimiento de tratamiento, la administración de un compuesto de la presente invención. Puede tener lugar antes del segundo procedimiento de tratamiento, es decir, el segundo agente terapéutico tras el tratamiento con el segundo agente terapéutico, en el mismo momento que el tratamiento con el segundo agente terapéutico, o una de sus combinaciones. Por ejemplo, se puede decidir un periodo de tratamiento total para un compuesto de la presente invención. Se puede administrar el segundo agente terapéutico antes del inicio del tratamiento con un compuesto de la presente invención o tras el tratamiento con un compuesto de la presente invención. Además, se puede administrar un tratamiento anticanceroso durante el periodo de administración de un compuesto de la presente invención pero no necesita producirse en el periodo de tratamiento completo de un compuesto de la presente invención.

Los presentes compuestos son también útiles en combinación con agentes terapéuticos y agentes quimioterapéuticos y agentes anticancerosos. Las combinaciones de los compuestos presentemente descritos con agentes terapéuticos, agentes quimioterapéuticos y agentes anticancerosos están comprendidos en el alcance de la invención. Los ejemplos de dichos agentes pueden encontrarse en Cancer Principles and Practice of Oncology por V.T. Devita y S. Hellman (editores), 6ª edición (15 de febrero, de 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Un experto habitual en la técnica puede ser capaz de discernir qué combinaciones de agentes pueden ser útiles basándose en las características concretas de los fármacos y el cáncer involucrado. Dichos agentes incluyen los siguientes: moduladores de los receptores de estrógenos, moduladores de los receptores de andrógenos, moduladores de los receptores retinoides, agentes citotóxicos/citostáticos, agentes antiproliferativos, inhibidores de la prenil-proteína transferasa, inhibidores de la HMG-CoA y otros inhibidores de la angiogénesis, proteasa del VIH, inhibidores de la transcriptasa inversa, inhibidores de la proliferación celular y la señalización de la supervivencia, bisfosfonatos, inhibidores de la aromataasa, ARNip terapéuticos, inhibidores de la  $\gamma$ -secretasa, agentes que interfieren con los receptores de las tirosina quinasas (RTK) y agentes que interfieren con los puntos de control del ciclo celular. Los presentes compuestos son particularmente útiles cuando se administran simultáneamente con tratamiento de radiación.

"Moduladores de los receptores estrógenos" se refiere a compuestos que interfieren con o inhiben la unión del estrógeno al receptor, con respecto al mecanismo. Los ejemplos de moduladores de los receptores de estrógenos incluyen, pero no se limitan a, tamoxifeno, raloxifeno, idoxifeno, LY353381, LY117081, toremifeno, fulvestrant, 4-[7-(2,2-dimetil-1-oxopropoxi-4-metil-2-[4-[2-(1-piperidinil)etoxi]fenil]-2H-1-benzopirano-3-il]-fenil-2,2-dimetilpropanoato, 4,4'-dihidroxibenzofenona-2,4-dinitrofenil-hidrazona, y SH646.

"Moduladores de los receptores andrógenos" se refiere a compuestos que interfieren con o inhiben la unión de los andrógenos al receptor, con respecto al mecanismo. Los ejemplos de moduladores de receptores andrógenos incluyen finasteride y otros inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa, nilutamida, flutamida, bicalutamida, liarozol, y acetato de abiraterona

"Moduladores de los receptores retinoides" se refiere a compuestos que interfieren o inhiben la unión de los retinoides al receptor, con respecto al mecanismo. Los ejemplos de moduladores de los receptores retinoides incluyen bexatreno, tretinoína, ácido 13-cis-retinoico, ácido 9-cis-retinoico,  $\alpha$ -difluorometilornitina, ILX23-7553, trans-N-(4'-hidroxifenil) retinamida, y N-4-carboxifenil retinamida.

"Agentes citotóxicos/citostáticos" se refiere a compuestos que producen la muerte celular o que inhiben la proliferación celular interfiriendo principalmente directamente el funcionamiento de las células o inhiben o interfieren la mitosis celular, que incluyen los agentes alquilantes, los factores de necrosis tumoral, intercaladores, compuestos activables por hipoxia, inhibidores de los microtúbulos/agentes estabilizantes de los microtúbulos, inhibidores de las quinasas mitóticas, inhibidores de la histona desacetilasa, inhibidores de las quinasas implicados en la progresión mitótica, inhibidores de las quinasas implicadas en el factor de crecimiento y las rutas de transducción de señales de las citoquinas, antimetabolitos, modificadores de la respuesta biológica, agentes terapéuticos hormonales/anti-hormonales, factores de crecimiento hematopoyéticos, agentes terapéuticos dirigidos contra anticuerpos monoclonales, inhibidores de la topoisomerasa, inhibidores del proteosoma, inhibidores de la ubiquitina ligasa, e inhibidores de la quinasas aurora.

Los ejemplos de agentes citotóxicos/citostáticos incluyen, pero no se limitan a, sertenef, cachectina, ifosfamida, tasonermina, lonidamina, carboplatino, altretamina, prednimustina, dibromodulcitol, ranimustina, fotemustina, nedaplatino, oxaliplatino, temozolomida, heptaplatino, estramustina, tosiloato de improsulfan, trofosfamida, nimustina, cloruro de dibrospidio, pumitepa, lobaplatino, satraplatino, profiromicina, cisplatino, irofulveno, dexifosfamida, cis-aminadloro(2-metil-piridina)platino, bencilguanina, glufosfamida, GPX100, tetracloruro de (trans, trans, trans)-bis-mu-(hexano-1,6-diamina)-mu-[diamina-platino(II)]bis[diamina(chloro)platino(II)], diarizidinilespermina, trióxido de arsénico, 1-(11-dodecilamino-10-hidroxiundecil)-3,7-dimetilxantina, zorrubicina, idarrubicina,

daunorrubicina, bisantreno, mitoxantrona, pirarrubicina; pinafida, valrubicina amrubicina; antineoplastón, 3'-desamino-3'-morfolino-13-desoxo-10-hidroxicarminomicina, annamicina, galarubicina, elinafida, MEN10755, 4-demetoxi-3-desamino-3-aziridinil-4-metilsulfonil-daunorrubicina (véase el documento WO 00/50032). Inhibidores de la quinasa Raf (tales como Bay43-9006) e inhibidores de mTOR (tales como CCI-779 de Wyeth).

5

Un ejemplo de compuestos activable por hipoxia es tirapazamina.

Los ejemplos de inhibidores del proteosoma incluyen, pero no se limitan a lactacistina y MLN-341 (Velcade).

10 los ejemplos de inhibidores de microtúbulos/agentes estabilizantes de microtúbulos incluye paclitaxel, sulfato de vindesina, 3',4'-dihidro-4'-desoxi-8'-norvincalécoblastina, docetaxol, rizoxina, dolastatina; isetionato de mivobulina auristatina, cematodina, RPR109881, BMS184476, vinflunina; criptoficina, 2,3,4,5,6-pentafluoro-N-(3-fluoro-4-metoxifenil) benceno sulfonamida, anhidrovinblastina, N,N-dimetil-L-valil-L-valil-L-metil-L-valil-L-prolil-L-prolina-t-butilamida, TDX258, las epotilonas (véanse por ejemplo las Patentes de los Estados Unidos N<sup>os</sup> 6.284.781 y 6.288.237) y BMS188797. En una realización, las epotilonas no se incluyen en los agentes inhibidores de microtúbulos/estabilizantes de microtúbulo.

15

Algunos ejemplos de inhibidores de la topoisomerasa son topotecan, hicaptamina, irinotecan, rubitecan, 6-etoxipropionil-3',4'-O-exo-bencilideno-chartreusina, 9-metoxi-N,N-dimetil-5-nitropirazolo[3,4,5-kl]acridina-2-(6H) propanamina,

20

1-amino-9-etil-5-fluoro-2,3-dihidro-9-hidroxi-4-metil-1H,12H-benzo[de]pirano[3',4':b,7]-indolizino[1,2b]quinolina-10,13(9H,15H)diona, lurtotecan, 7-[2-(N-isopropilamino)etil]-(20S)camptotecina, BNP1350, BNPI1100, BN80915, BN80942, etopósido fosfato, tenipósido, sobuzoxano, 2'-dimetilamino-2'-desoxi-etopósido, GL331, N-[2-(dimetilamino)etil]-9-hidroxi-5,6-dimetil-6H-pirido[4,3-b]carbazol-1-carboxamida, asulacrina; (5a, 5aB, 8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metilamino]etil]-5-[4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil]-5.5a,6,8,8a,9-hexohidrofuro(3',4':6,7)nafto(2,3-d)-1,3-dioxol-6-ona, 2,3-(metilendioxi)-5-metil-7-hidroxi-8-metoxibenzo[c]-fenantridinio, 6,9-bis[(2-aminoetil)amino]benzo[g]isoquinolina-5,10-diona, 5-(3-aminopropilamino)-7,10-dihidroxi-2-(2-hidroxi-etilaminometil)-6H-pirazolo[4,5,1-de]acridin-6-ona, N-[1-[2(dietilamino)etilamino]-7-metoxi-9-oxo-9H-tioxanten-4-ilmetil]formamida, N-(2-(dimetilamino)etil)acridina-4-carboxamida,

25

30

Se describen ejemplos de inhibidores de las quinesinas mitóticas, y en particular la quinesina mitótica humana KSP, se describen en las publicaciones PCT WO03/039460, WO03/050064, WO03/050122, WOO3/049527, WO03/049679, WO03/049678, WO04/039774, WO03/079973, WO03/099211, WO03/105855, WO03/106417, WO04/037171, WO04/058148, WO04/058700, WO04/126699, WO05/018638, WO05/019206, WO05/019205, WO05/018547, WO05/017190, US2005/0176776. En una realización, los inhibidores de las quinesinas mitóticas incluyen, pero no se limitan a inhibidores de KSP, inhibidores de MKLP1, inhibidores de CENP-E, inhibidores de MCAK e inhibidores de Rab6-KIFL.

35

40 Los ejemplos de "inhibidores de la histona desacetilasa" incluyen, pero no se limitan a, SAHA, TSA, oxamflatina, PXD101, MG98 y scriptaid. Se pueden encontrar referencias adicionales a otros inhibidores de la histona desacetilasa en el siguiente manuscrito; Mills, T.A. y col. J. Med. Chem. 46(24):5097-5116 (2003).

40

"Inhibidores de las quinasas implicados en la progresión mitótica" incluye, pero no se limitan a, inhibidores de la quinasa aurora, inhibidores de las quinasas de tipo Polo (PLK; en inhibidores concretos de PLK-1), inhibidores de bub-1 e inhibidores de bub-R1. Un ejemplo de un "inhibidor de la quinasa aurora" es VX-680.

45

"Agentes antiproliferativos" incluye oligonucleótidos de ARN y ADB tales como G3139, ODN698, RVASK- RAS, GEM231, y INX3001, y antimetabolitos tales como enocitabina, carmofur, tegafur, pentostatina, doxifluridina, trimetrexato, fludarabina, capecitabina, galocitabina, ocfosfato de citarabina, foesteabina de sodio hidratada, raltitrexed, paltitrexid, emitefur, tiazofurina, decitabina, nolatrexed, pemetrexed, nelzarabina, 2'-desoxi-2'-metilidenecitidina, 2'-fluorometileno-2'-desoxicidina, N-[5-(2,3-dihidro-benzofuril)sulfonil]-N'-(3,4-diclorofenil)urea, N6-[4-desoxi-4-[N2-[2(E),4(E)-tetradecadienoil]glicilamino]-L-glicero-B-L-manno-heptopiranosil]adenina, aplidina, ecteinascidina, troxacitabina, ácido

50

55

60

Los ejemplos de agentes terapéuticos dirigidos contra anticuerpos monoclonales incluyen aquellos agentes terapéuticos que tienen agentes citotóxicos o radioisótopos unidos a anticuerpos monoclonales específicos de células cancerosas o específicos de células diana. Los ejemplos incluyen Bexxar.

65

Los "inhibidores de la HMG-CoA reductasa" se refieren a inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductasa. Los



ejemplos de inhibidores de la HMG-CoA reductasa que se pueden usar incluyen, pero no se limitan a lovastatina (MEVACOR®; véanse las Patentes de los Estados Unidos N<sup>os</sup> 4.231.938, 4.294.926 y 4.319.039), simvastatina (ZOCOR®; véanse las Patentes de los Estados Unidos N<sup>os</sup> 4.444.784, 4.820.850 y 4.916.239), pravastatina (PRAVACHOL®; véanse las Patentes de los Estados Unidos N<sup>os</sup> 4.346.227, 4.537.859, 4.410.629, 5.030.447 y 5.180.589), fluvastatina (LESCOL®; véanse las Patentes de los Estados Unidos N<sup>os</sup> 5.354.772, 4.911.165, 4.929.437, 5.189.164, 5.118.853, 5.290.946 y 5.356.896), atorvastatina (LIPITOR®; véanse las Patentes de los Estados Unidos N<sup>os</sup> 5.273.995, 4.681.893, 5.489.691 y 5.342.952) y cerivastatina (conocida también como rivastatina y BAYCHOL®; véase la Patente de los Estados Unidos N<sup>o</sup> 5.177.080). Las fórmulas estructurales de estos y de los inhibidores adicionales de la HMG-CoA reductasa que se pueden usar en los presentes métodos se describen en la página 87 de M. Yalpani, "Cholesterol Lowering Drugs", Chemistry & Industry, pp. 85-89 (5 de febrero de 1996) y Patentes de los Estados Unidos N<sup>os</sup> 4.782.084 y 4.885.314. El término inhibidor de la HMG-CoA reductasa tal como se usa en el presente documento incluye todas las lactonas y formas de ácidos abiertos farmacéuticamente aceptables donde el anillo de lactona se abre para formar el ácido libre) así como las formas salinas y de éster de los compuestos que tienen actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa, y por tanto el uso de dichas sales, ésteres, formas de ácidos abiertos y lactonas está incluido en el alcance de la invención.

El "inhibidor de la prenil-proteína transferasa" se refiere a un compuesto que inhibe una cualquiera o cualquier combinación de las enzimas prenil proteína transferasas, incluyendo la farnesil proteína transferasa (FTPasa), la geranil geranil-proteína transferasa de tipo I (GGPTasa-I), y la geranil geranil-proteína transferasa de tipo II (GGPTasa-II), denominada también Rab GGTasa).

Se pueden encontrar ejemplos de inhibidores de la prenil-proteína transferasa en las siguientes publicaciones y patentes: documento WO 96/30343, documento WO 97/18813, documento WO 97/21701, documento WO 97/23478, documento WO 97/38665, documento WO 98/28980, documento WO 98/29119, documento WO 95/32987, patente de los Estados Unidos 5.420.245, patente de los Estados Unidos 5.523.430, patente de los Estados Unidos 5.532.359, patente de los Estados Unidos 5.510.510, patente de los Estados Unidos 5.589.485, patente de los Estados Unidos 5.602.098, Publicación de Patente Europea 0 618 221, Publicación de Patente Europea 0 675 112, Publicación de Patente Europea 0 604181, Publicación de Patente Europea 0 696 593, documento WO 94/19357, documento WO 95/08542, documento WO 95/11917, documento WO 95/12612, documento WO 95/12572, documento WO 95/10514, patente de los Estados Unidos 5.661.152, documento WO 95/10515, documento WO 95/10516, documento WO 95/24612, documento WO 95/34535, documento WO 95/25086, documento WO 96/05529, documento WO 96/06138, documento WO 96/06193, documento WO 96/16443, documento WO 96/21701, documento WO 96/21456, documento WO 96/22278, documento WO 96/24611, documento WO 96/24612, documento WO 96/05168, documento WO 96/05169, documento WO 96/00736, patente de los Estados Unidos 5.571.792, documento WO 96/17861, documento WO 96/33159, documento WO 96/34850, documento WO 96/34851, documento WO 96/30017, documento WO 96/30018, documento WO 96/30362, documento WO 96/30363, documento WO 96/31111, documento WO 96/31477, documento WO 96/31478, documento WO 96/31501, documento WO 97/00252, documento WO 97/03047, documento WO 97/03050, documento WO 97/04785, documento WO 97/02920, documento WO 97/17070, documento WO 97/23478, documento WO 97/26246, documento WO 97/30053, documento WO 97/44350, documento WO 98/02436, y la patente de los Estados Unidos N<sup>o</sup> 5.532.359. Para un ejemplo del papel del inhibidor de la prenil proteína transferasa en la angiogénesis véase European J. of Cancer, Vol. 35, N<sup>o</sup> 9, pp. 1394-1401 (1999).

"Inhibidores de la angiogénesis" se refiere a los compuestos que inhiben la formación de nuevos vasos sanguíneos, con respecto al mecanismo. Los ejemplos de inhibidores de la angiogénesis incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de la tirosina quinasa, tales como los inhibidores de los receptores de la tirosina quinasa Flt-1 (VEGFR1) y Flk-1/KDR (VEGFR2), los inhibidores de factores de crecimiento derivados de la epidermis, derivados de fibroblastos, o derivados de plaquetas, inhibidores de MMP (metaloproteínasa de matriz), bloqueantes de la integrina, interferón- $\alpha$ , interleuquina-12, pentosán polisulfato, inhibidores de la ciclooxigenasa, incluyendo antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) del tipo aspirina e ibuprofeno así como inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 del tipo celecoxib y rofecoxib (PNAS, Vol. 89, p. 7384 (1992); JNCI, Vol. 69, p. 475 (1982); Arch. Ophthalmol., Vol. 108, p.573 (1990); Anat. Rec., Vol. 238, p. 68 (1994); FEBS Letters, Vol. 372, p. 83 (1995); Clin. Orthop. Vol. 313, p. 76 (1995); J. Mol. Endocrinol., Vol. 16, p.107 (1996); Jpn. J. Pharmacol., Vol. 75, p. 105 (1997); Cancer Res., Vol. 57, p. 1625 (1997); Cell, Vol. 93, p. 705 (1998); Intl. J. Mol. Med. Vol. 2, p. 715 (1998); J. Biol. Chem., Vol. 274, p. 9116 (1999)), antiinflamatorios esteroideos (tales como corticoesteroides, mineralocorticoides, dexametasona, prednisona, prednisolona, metilpred, betametasona), carboxiamidotriazol, combretastatina A-4, escualamina, 6-O-cloroacetil-carbonil)-fumagillol, talidomida, angioestatina, tronopina-1, antagonistas de la angiotensina II (véanse Fernandez y col., J. Lab. Clin. Med. 105:141-145 (1985)), y anticuerpos dirigidos contra VEGF (véanse Nature Biotechnology, Vol. 17, pp.963-968 (Octubre 1999); Kim et al. Nature, 362, 841-844 (1993); WO 00/44777, y en el documento WO 00/61186).

Y se pueden usar también otros agentes terapéuticos que modulan o inhiben la angiogénesis en combinación con los compuestos de la presente invención que modulan o inhiben los sistemas de coagulación y fibrinólisis (véase la revisión en Clin. Chem. La. Med. 38:679-692 (2000)). Los ejemplos de dichos agentes que modulan o inhiben las rutas de coagulación y fibrinólisis incluyen, pero no se limitan a, heparina (véase Thromb. Haemost. 80:10-23 (1998)), heparinas de bajo peso molecular e inhibidores de la carboxipeptidasa U (conocidos también como inhibidores de la

fibrinólisis activables por trombina activa [TAFIa]) (véase Thrombosis Res. 101:329-354 (2001)). Se han descrito inhibidores de TAFIa en los documentos de los estados unidos con N<sup>os</sup> de Serie 60/310.927 (presentada el 8 de agosto de, 2001) y 60/349.925 (presentada el 18 de junio de 2002).

5 "Agentes que interfieren con los puntos de control del ciclo celular" se refiere a los compuestos que inhiben las proteínas quinasa que transducen las señales de los puntos de control del ciclo celular, sensibilizando por tanto la célula cancerosa a los agentes que dañan el ADN. Dichos agentes incluyen los inhibidores de ATR, ATM, las quinasas Chk11 y Chk12 y los inhibidores de las quinasas cdk y cdc se ejemplifican específicamente mediante 7-hidroxiestaurosporina, flavopiridol, CYC202 (Cyclacel) y BMS-387032.

10 "Agentes que interfieren con los receptores de las tirosina quinasas (RTK)" se refieren a compuestos que inhiben los RTK y por tanto a los mecanismos implicados en la oncogénesis y la progresión del tumor. Dichos agentes incluyen los inhibidores de c-Kit, Eph, PDGF, Flt3 y c-Met. Además, los agentes incluyen inhibidores de RTK tal como se describe por Bume-Jensen y Hunter, Nature, 411:355-365, 2001.

15 "Inhibidores de la proliferación celular y de la ruta de señalización de la supervivencia" se refiere a compuestos que inhiben las cascadas de transducción de la señal corriente abajo de los receptores superficiales. Dichos agentes incluyen inhibidores serina/treonina quinasas (que incluyen, pero no se limitan a inhibidores de Akt tales como los descritos en el documento WO 02/083064, documento WO 02/083139, documento WO 02/083140, documento US 2004-0116432, documento WO 02/083138, documento US 2004-0102360, documento WO 03/086404, documento WO 03/086279, documento WO 03/086394, documento WO 03/084473, documento WO 03/086403, documento WO 2004/041162, documento WO 2004/096131, documento WO 2004/096129, documento WO 2004/096135, documento WO 2004/096130, documento WO 2005/100356, documento WO 2005/100344, documento US 2005/029941, documento US 2005/44294, documentos US 2005/43361, 60/734188, 60/652737, 60/670469), inhibidores de la quinasa Raf (por ejemplo, BAY-43-9006), inhibidores de MEK (por ejemplo CI-1040 y PD-098059), inhibidores de mTOR (por ejemplo, CCI-779 de Wyeth), e inhibidores de PI3K (por ejemplo, LY294002),

25 Tal como se ha descrito anteriormente, las combinaciones con AINE se dirigen al uso de los AINE que son potentes agentes inhibidores de COX-2. Para los fines de esta memoria descriptiva, un AINE es potente si posee una CI<sub>50</sub> para la inhibición de COX- 2 de 1µM o menos tal como se ha medido por los ensayos celulares o microsomiales.

30 La invención abarca también combinaciones con AINE que son inhibidores selectivos de COX-2. Para los fines de esta memoria descriptiva se definen AINE que son inhibidores selectivos de COX-2 como aquellos que poseen una especificidad para inhibir COX-2 sobre COX-1 de al menos 100 veces tal como se midió mediante la relación de CI<sub>50</sub> para COX-2 sobre la CI<sub>50</sub> para COX-1 evaluada mediante los ensayos celulares o microsomiales. Dichos compuestos incluyen, pero no se limitan a los descritos en la Patente de los Estados Unidos 5.474.995, la patente de los Estados Unidos 5.861.419, la patente de los Estados Unidos 6.001.843, la patente de los Estados Unidos 6.020.343, la patente de los Estados Unidos 5.409.944, la patente de los Estados Unidos 5.436.265, la patente de los Estados Unidos 5.536.752, la patente de los Estados Unidos 5.550.142, la patente de los Estados Unidos 5.604.260, la patente de los Estados Unidos 5.698.584, la patente de los Estados Unidos 5.710.140, el documento WO 94/15932, la patente de los Estados Unidos 5.344.991, la patente de los Estados Unidos 5.134.142, la patente de los Estados Unidos 5.380.738, la patente de los Estados Unidos 5.393.790, la patente de los Estados Unidos 5.466.823, la patente de los Estados Unidos 5.633.272 y la patente de los Estados Unidos 5.932.598.

45 Los inhibidores de COX-2 que son particularmente útiles en el presente método de tratamiento son: 3-fenil-4-(4-(metil-sulfonil)fenil)-2-(5H)-furanona; y 5-cloro-3-(4-metilsulfonil)-fenil-2-(2-metil-5-piridinil)piridina; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

50 Los compuestos que se han descrito como inhibidores específicos de COX-2 y son por tanto útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: parecoxib, BEXTRA® y CELEBREX® o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otros ejemplos de inhibidores de la angiogénesis incluyen, pero no se limitan a, endostatina, ukraína, ranpimasa, IM862, 5-metoxi-4-[2-metil-3-(3-metil-2-butenil)oxiranil]-1-oxaespиро[2,5]oct-6-il(cloroacetil)carbamato, acetildinanalina, 5-amino-1-[[3,5-dicloro-4-(4-clorobenzoil)-fenil]metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida, CM101, escualamina, combretastatina, RPI4610, NX31838, mannopentosa fosfato sulfatada, 7,7-(carbonil-bis[imino-N-metil-4,2-pirrolocarbonilimino][N-metil-4,2-pirrol]-carbonilimino]-bis-(1,3-naftalen disulfonato), y 3-[[2,4-dimetilpirrol-5-il)metil]-2-indolinona (SU5416).

60 Tal como se ha usado anteriormente, "bloqueantes de la integrina" se refiere a los compuestos que antagonizan selectivamente, inhiben o contrarrestan la unión de un ligando fisiológico a la integrina  $\alpha_v\beta_3$ , a compuestos que antagonizan selectivamente, inhiben o contrarrestan la unión de un ligando fisiológico a la integrina  $\alpha_v\beta_5$ , a compuestos que antagonizan, inhiben o contrarrestan la unión de un ligando fisiológico a la integrina  $\alpha_v\beta_3$  y a la integrina  $\alpha_v\beta_5$  y a compuestos que antagonizan, inhiben o contrarrestan la actividad de la(s) integrina(s) concreta(s) expresadas en células endoteliales capilares. El término se refiere también a antagonistas de las integrinas  $\alpha_v\beta_6$ ,  $\alpha_v\beta_8$ ,  $\alpha_v\beta_1$ ,  $\alpha_v\beta_1$ ,  $\alpha_v\beta_1$  y  $\alpha_v\beta_4$ . El término se refiere también a antagonistas de cualquier combinación de las integrinas  $\alpha_v\beta_3$ ,  $\alpha_v\beta_5$ ,  $\alpha_v\beta_6$ ,

$\alpha_7\beta_8$ ,  $\alpha_1\beta_1$ ,  $\alpha_2\beta_1$ ,  $\alpha_5\beta_1$ ,  $\alpha_6\beta_1$  y  $\alpha_6\beta_4$ .

Algunos ejemplos específicos de inhibidores de las tirosina quinasas incluyen N-(trifluorometilfenil)-5-metilisoxazol-4-carboxamida, 3-[(2,4-dimetilpirrol-5-il)metilidenil]indolin-2-ona, 17-(alilamino)-17-demetoxigeldanamicina,

- 5 4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-metoxi-6-[3-(4-morfolinil)propoxil]quinazolina, N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinamina, BIBX1382,2,3,9,10,11,12-hexahidro-10-(hidroximetil)-10-hidroxi-9-metil-9,12-epoxi-1H-diindolo[1,2,3-fg:3',2',1'-kl]pirrolo[3,4-i][1,6]benzodiazocin-1-ona, SH268, genisteína, STI571, CEP2563, 4-(3-clorofenilamino)-5,6-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidinametano sulfonato,
- 10 4-(3-bromo-4-hidroxifenil)amino-6,7-dimetoxiquinazolina, 4-(4'-hidroxifenil)amino-6,7-dimetoxiquinazolina, SU6668, STI571A, N-4-clorofenil-4-(4-piridilmetil)-1-ftalazinamina, y EMD121974.

- Se abarcan también en los presentes métodos combinaciones con compuestos diferentes que los compuestos anticancerosos. Por ejemplo, las combinaciones de los compuestos actualmente reivindicados con agonistas de PPAR- $\gamma$  (es decir PPAR-gamma) y agonistas de PPAR- $\delta$  (es decir, PPAR-delta) son útiles en el tratamiento de determinadas neoplasias. PPAR- $\gamma$  y PPAR- $\delta$  son los receptores  $\gamma$  and  $\delta$  activados del proliferador de peroxisomas nucleares. Se ha notificado en la bibliografía la expresión de PPAR- $\gamma$  en células endoteliales y su implicación en la angiogénesis (véanse J. Cardiovasc. Pharmacol. 1998; 31:909-913; J. Biol. Chem. 1999; 274:9116-9121; Invest. Ophthalmol Vis. Sci. 2000; 41:2309-2317). Más recientemente, Los agonistas de PPAR- $\gamma$  han mostrado inhibir la respuesta angiogénica a VEGF in vitro; troglitazona y maleato de rosiglitazona inhiben el desarrollo de la neovascularización retinal en ratones. (Arch. Ophthalmol. 2001; 119:709-717). Los ejemplos de agonistas de PPAR- $\gamma$  y agonistas de PPAR- $\gamma/\alpha$  incluyen, pero no se limitan a, tiazolidinonas (tales como DRF2725, CS-011, troglitazona, rosiglitazona, y pioglitazona), fenofibrato, gemfibrozil, clofibrato, GW2570, SB219994, AR-H039242, JTT-501, MCC-555, GW2331, GW409544, NN2344, KRP297, NP0110, DRF4158, NN622, G1262570, PNU182716,
- 25 DRF552926, ácido 2-[(5,7-dipropil-3-trifluorometil-1,2-benzisoxazol-6-il)oxi]-2-metilpropiónico (descrito en el documento USSN 09/782.856), y ácido 2(R)-7-(3-(2-cloro-4-(4-fluorofenoxi)fenoxi)propoxi)-2-etilcromano-2-carboxílico (descrito en el documento USSN 60/235.708 y 60/244.697).

- Otra realización de la presente invención es el uso de los compuestos actualmente descritos en combinación con el tratamiento génico para el tratamiento del cáncer Para una panorámica de las estrategias genéticas para tratar el cáncer véanse Hall et al (Am. J. Hum. Genet., 61:785-789, 1997) y Kufe y col (Cancer Medicine, 5<sup>a</sup> Ed, pp 876-889, BC Decker, Hamilton 2000). Se puede usar el tratamiento génico para administrar cualquier gen supresor de tumor. Los ejemplos de dichos genes incluyen, pero no se limitan a, p53, que se pueden administrar mediante transferencia génica mediada por virus recombinante (véase la patente de los Estados Unidos N<sup>o</sup> 6.069.134, por ejemplo, un antagonista de uPA/uPAR ("Adenovirus-Mediated Delivery of a uPA/uPAR Antagonist Suppresses Angiogenesis-Dependent Tumor Growth and Dissemination in Mice," Gene Therapy, agosto de 1998; 5(8):1105-13). e interferon gamma (J. Immunol. 2000; 164:217-222).
- 30
- 35

- Se pueden administrar también los compuestos de la presente invención en combinación con un inhibidor de resistencia inherente a multifármacos (MDR), en concreto MDR asociado con niveles de expresión elevados de proteínas transportadoras. Dichos inhibidores de MDR incluyen inhibidores de la glicoproteína-p (P-gp), tales como LY335979, XR9576, OC144-093, R101922, VX853 y PSC833 (valsopodar).
- 40

- Se puede emplear un compuesto de la presente invención junto con agentes antieméticos para tratar la náusea o la emesis, incluyendo la emesis aguda, retardada, en fase terminal, y anticipada, que puede ser el resultado de un compuesto de la presente invención, solo o con tratamiento de radiación. Para la prevención o el tratamiento de la emesis, se puede usar un compuesto de la presente invención junto con otros agentes antieméticos, especialmente antagonistas del receptor de la neuroquinina-1, antagonistas del receptor 5HT3; tales como ondansetron, granisetron, tropisetron, y zatisetron, agonistas de los receptores de GABAB, tales como baclofeno, un corticosteroide tal como Decadron (dexametasona), Kenalog, Aristocort, Nasalide, Preferid, Benecorten u otros tales como los descritos en las Patentes de los Estados Unidos 2.789.118, 2.990.461, 3.048.581, 3.126.375, 3.929.768, 3.996.359, 3.928.326 y 3.749.712, y antidopaminérgicos, tales como fenotiazinas (por ejemplo proclorperazina, flufenazina, tiordazina y mesoridazina), metoclopramida o dronabinol. En otra realización, tratamiento conjunto con un agente antiemesis seleccionado entre un antagonista del receptor de la neuroquinina 1, se describe un antagonista del receptor 5HT3 y un corticosteroide para el tratamiento o la prevención de la emesis que puede dar como resultado la administración de los presentes compuestos.
- 45
- 50
- 55

- Los antagonistas del receptor de la neuroquinina-1 de uso junto con los compuestos de la presente invención se describen completamente, por ejemplo, en las patentes de los Estados Unidos con números 5.162.339, 5.232.929, 5.242.930, 5.373.003, 5.387.595, 5.459.270, 5.494.926, 5.496.833, 5.637.699, 5.719.147; Publicaciones de Patente europea N<sup>os</sup> EP 0 360 390, 0 394 989, 0 428 434, 0 429 366, 0 430 771, 0 436 334, 0 443 132, 0 482 539, 0 498 069, 0 499 313, 0 512 901, 0 512 902, 0 514 273, 0 514 274, 0 514 275, 0 514 276, 0 515 681, 0 517 589, 0 520 555, 0 522 808, 0 528 495, 0 532 456, 0 533 280, 0 536 817, 0 545 478, 0 558 156, 0 577 394, 0 585 913, 0 590 152, 0 599 538, 0 610 793, 0 634 402, 0 686 629, 0 693 489, 0 694 535, 0 699 655, 0 699 674, 0 707 006, 0 708 101, 0 709 375, 0 709 376, 0 714 891, 0 723 959, 0 733 632 y 0 776 893; Publicaciones de Patente Internacional PCT N<sup>os</sup> WO 90/05525
- 60
- 65

90/05729, 91/09844, 91/18899, 92/01688, 92/06079, 92/12151, 92/15585, 92/17449, 92/20661, 92/20676, 92/21677, 92/22569, 93/00330, 93/00331, 93/01159, 93/01165, 93/01169, 93/01170, 93/06099, 93/09116, 93/10073, 93/14084, 93/14113, 93/18023, 93/19064, 93/21155, 93/21181, 93/23380, 93/24465, 94/00440, 94/01402, 94/02461, 94/02595, 94/03429, 94/03445, 94/04494, 94/04496, 94/05625, 94/07843, 94/08997, 94/10165, 94/10167, 94/10168, 94/10170, 5 94/11368, 94/13639, 94/13663, 94/14767, 94/15903, 94/19320, 94/19323, 94/20500, 94/26735, 94/26740, 94/29309, 95/02595, 95/04040, 95/04042, 95/06645, 95/07886, 95/07908, 95/08549, 95/11880, 95/14017, 95/15311, 95/16679, 95/17382, 95/18124, 95/18129, 95/19344, 95/20575, 95/21819, 95/22525, 95/23798, 95/26338, 95/28418, 95/30674, 95/30687, 95/33744, 96/05181, 96/05193, 96/05203, 96/06094, 96/07649, 96/10562, 96/16939, 96/18643, 96/20197, 96/21661, 96/29304, 96/29317, 96/29326, 96/29328, 96/31214, 96/32385, 96/37489, 97/01553, 97/01554, 97/03066, 10 97/08144, 97/14671, 97/17362, 97/18206, 97/19084, 97/19942 y 97/21702; y en las Publicaciones de Patente británica N<sup>os</sup> 2 266 529, 2 268 931, 2 269 170, 2 269 590, 2 271 774, 2 292 144, 2 293 168, 2 293 169, y 2 302 689. Se describe completamente la preparación de dichos compuestos en las patentes y publicaciones anteriormente mencionadas,

En una realización, El antagonista del receptor de la neuroquinina-1 de uso junto con los compuestos de la presente invención se selecciona entre: 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)-fenil)etoxi)-3-(S)-(4-fluorofenil)-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)metil)morfolina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se ha descrito en la patente de los Estados Unidos N<sup>o</sup> 5.719.147.

Se puede administrar también un compuesto de la presente invención con un agente útil en el tratamiento de la anemia. Dicho agente de tratamiento de la anemia es, por ejemplo, un activador continuo del receptor de la eritropoyesis (tal como epoetin alfa).

Se puede administrar también un compuesto de la presente invención con un agente útil en el tratamiento de la neutropenia. Dicho agente de tratamiento de la neutropenia es, por ejemplo, un factor de crecimiento hematopoyético que regula la producción y función de neutrófilos tales como el factor estimulador de colonias de granulocitos humanos, (G-CSF). Los ejemplos de un G-CSF incluyen filgrastim.

Se puede administrar también un compuesto de la presente invención potenciador inmunológico, tal como levamisol, isoprinosina y Zadaxin.

Un compuesto de la presente invención puede ser también útil para tratar o prevenir el cáncer en combinación con inhibidores de P450 que incluyen: xenobióticos, quinidina, tiramina, ketoconazol, testosterona, quinina, metirapona, cafeína, fenelzina, doxorubicina, troleandomicina, ciclobenzaprina, eritromicina, cocaína, furafilina, cimetidina, dextrometorfano, ritonavir, indinavir, amprenavir, diltiazem, terfenadina, verapamilo, cortisol, itraconazol, mibefradil, nefazodona y nelfinavir.

Un compuesto de la presente invención puede ser también útil para tratar o prevenir el cáncer en combinación con inhibidores de Pgp y/o BCRP que incluyen: ciclosporina A, PSC833, GF120918, cremoforEL, fumitremorgina C, Ko132, Ko134, Iressa, Mesilato de Imatinib, EKI-785, CI1033, novobiocina, dietilbestrol, tamoxifeno, resperina, VX-710, triprostatina A, flavonoides ritonavir, saquinavir, nelfinavir, omeprazol, quinidina, verapamilo, terfenadina, ketoconazol, nifedipina, FK506, amiodarona, XR9576, indinavir, amprenavir, cortisol, testosterona, LY335979, OC144-093, eritromicina, vincristina, digoxina y talinolol.

Un compuesto de la presente invención puede ser también útil para tratar o prevenir el cáncer, incluyendo el cáncer de huesos, combinado con bisfosfonatos (entendiéndose que incluye bisfosfonatos, difosfonatos, ácidos bisfosfónicos y ácidos difosfónicos). Los ejemplos de bisfosfonatos incluyen, pero no se limitan a: etidronato (Didronel), pamidronato (Aredia), alendronato (Fosamax), risedronato (Actonel), zoledronato (Zometa), ibandronato (Boniva), incadronato o cimadronato, clodronato, EB-1053, minodronato, neridronato, piridronato y tiludronato que incluyen cualquiera y todas las sales, derivados, hidratos y sus mezclas farmacéuticamente aceptables.

Un compuesto de la presente invención puede ser también útil para tratar o prevenir el cáncer de mama en combinación con inhibidores de la aromatasas. Los ejemplos de inhibidores de la aromatasas incluyen, pero no se limitan a: anastrozol, letrozol y exemestano.

Un compuesto de la presente invención puede ser también útil para tratar o prevenir el cáncer en combinación con ARNip terapéuticos.

Se pueden administrar también los compuestos de la presente invención en combinación con inhibidores de la  $\gamma$ -secretasa y/o inhibidores de la señalización de NOTCH. Dichos inhibidores incluyen los compuestos descritos en los documentos WO 01/90084), el documento WO 02/30912, el documento WO 01/70677, el documento WO 03/013506, el documento WO 02/36555, el documento WO 03/093252, el documento WO 03/093264, el documento WO 03/093251, el documento WO 03/093253, el documento WO 2004/039800, el documento WO 2004/039370, el documento WO 2005/030731, el documento WO 2005/014553, el documento USSN 10/957.251, el documento WO 2004/089911, el documento WO 02/081435, el documento WO 02/081433, el documento WO 03/018543, el documento WO 2004/031137, el documento WO 2004/031139, el documento WO 2004/031138, el documento WO 2004/101538, WO 2004/101539 y WO 02/47671 (incluyendo LY-450139).

Inhibidores de Akt, que se describen en las siguientes publicaciones; el documento WO 02/083064, el documento WO 02/083139, el documento WO 02/083140, documento US 2004-0116432, el documento WO 02/083138, documento US 2004-0102360, el documento WO 03/086404, el documento WO 03/086279, el documento WO 03/086394, el documento WO 03/084473, el documento WO 03/086403, el documento WO 2004/041162, el documento WO  
 5 2004/096131, el documento WO 2004/096129, el documento WO 2004/096135, el documento WO 2004/096130, el documento WO 2005/100356, el documento WO 2005/100344, documento US 2005/029941, documento US 2005/44294, documentos US 2005/43361, 60/734188, 60/652737, 60/670469; e incluyen los compuestos de la presente invención, son también útiles en combinación con las sales de potasio, sales de magnesio, beta-bloqueantes (tales como atenolol) y antagonistas de la endotelina-a (ETA) con el fin de mantener la homeostasis cardiovascular.

Inhibidores de Akt, que se describen en las siguientes publicaciones; el documento WO 02/083064, el documento WO 02/083139, el documento WO 02/083140, documento US 2004-0116432, el documento WO 02/083138, documento US 2004-0102360, el documento WO 03/086404, el documento WO 03/086279, el documento WO 03/086394, el documento WO 03/084473, el documento WO 03/086403, el documento WO 2004/041162, el documento WO  
 15 2004/096131, el documento WO 2004/096129, el documento WO 2004/096135, el documento WO 2004/096130, el documento WO 2005/100356, el documento WO 2005/100344, documento US 2005/029941, documento US 2005/44294, documentos US 2005/43361, 60/734188, 60/652737, 60/670469, e incluyen los compuestos de la presente invención, son también útiles en combinación con insulina, secretagogos de la insulina, agonistas de PPAR-gamma, metformina, agonistas del receptor de la somatostatina tales como octeótrido, inhibidores de DPP4, sulfonilureas e inhibidores de la alfa-glucosidasa con el fin de mantener la homeostasis de la glucosa.

Un compuesto de la presente invención puede ser también útil para tratar o prevenir el cáncer en combinación con inhibidores de PARP.

Un compuesto de la presente invención puede ser también útil para tratar el cáncer en combinación con los siguientes  
 25 agentes terapéuticos: abarelix (Plenaxis depot®); aldesleuquina (Prokine®); Aldesleuquina (Proleukin®); Alemtuzumab (Campath®); alitretinoína (Panretin®); alopurinol (Zyloprim®); altretamina (Exhalen®); amifostina (Ethylol®); anastrozol (Arimidea®); trióxido de arsénico (Trisenos®); asparaginasa (Elspar®); azacitidina (Vidaza®); bevacuzimab (Avastin®); cápsulas de bexaroteno (Targetin®); gel de bexaroteno (Targretin®); bleomicina (Blenoxane®); bortezomib (Velcade®); busulfan intravenoso (Busulfex®); busulfan oral (Myleran®); calusterona (Methosarb®); capecitabina (Xeloda®); carboplatino (Paraplatin®); carmustina (BCNU®, BiCNU®); carmustina (Gliadel®); carmustina con Polifeprosan 20 Implant (Gliadel Wafer®); celecoxib (Celebrex®); cetuximab (Erbix®); clorambucilo (Leukeran®); cisplatino (Platinol®); cladribina (Leustatin®, 2-CdA®); clofarabina (Clolar®); ciclofosfamida (Cytosan®, Neosar®); ciclofosfamida (Cytosan Injection®); ciclofosfamida (Cytosan Tablet®); citarabina (Cytosar-U®);  
 30 citarabina liposomal (DepoCyt®); dacarbazina (DTIC-Dome®); dactinomicina, actinomicina D (Cosmegen®); darbeopetina alfa (Aranesp®); daunorubicina liposomal (DanuoXome®); daunorubicina daunomicina (Daunorubicin®); daunorubicina, daunomicina (Cerubidine®); Denileuquina diftotox (Ontak®); dexrazoxano (Zinecard®); docetaxel (Taxotere®); doxorubicina (Adriamycin PFS®); doxorubicina (Adriamycin®, Rubex®); doxorubicina (Adriamycin PFS Injection®); doxorubicina liposomal (Doxil®); propionato de dromostanolona (dromostanolone®); propionato de dromostanolona (masterone injection®); Solución B de Elliott (Elliott's B Solution®); epirubicina (Ellence®); Epoetina alfa (epogen®); erlotinib (Tarceva®); estramustina (Emcyt®); fosfato de etopósido (Etopophos®); etopósido, VP-16 (Vepesid®); exemestano (Aromasin®); Filgrastim (Neupogen®); floxuridina (intraarterial) (FUDR®); fludarabina (Fludara®); fluorouracilo, 5-FU (Acrucil®); fulvestrant (Faslodex®); gefitinib (Iressa®); gemcitabina (Gemzar®); gemtuzumab ozogamicina (Mylotarg®); acetato de goserelina (Zoladex Implant®);  
 45 acetato de goserelina (Zoladex®); acetato de histrelina (Histrelin implant®); hidroxuurea (Hydrea®); Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin®); idarubicina (Idamycin®); ifosfamida (IFEX®); mesilato de imatinib (Gleevec®); interferon alfa 2a (Roferon A®); Interferon alfa-2b (Intron A®); irinotecan (Camptosar®); lenalidomida (Revlimid®); letrozol (Femara®); leucovorina (Wellcovorin®, Leucovorin®); Acetato de leuprólido (Eligard®); levamisol (Ergamisol®); lomustina, CCNU (CeeBU®); mecloretamina, mostaza de nitrógeno (Mustargen®); acetato de megestrol (Megace®); melfalan, L-PAM (Alkeran®); mercaptopurina, 6-MP (Purinethol®); mesna (Mesnex®); mesna (Mesnex tabs®); metotrexato (Methotrexate®); metoxsaleno (Uvadex®); mitomicina C (Mutamycin®); mitotano (Lysodren®); mitoxantrona (Novantrone®); fenpropionato de nandrolona (Durabolin-50®); nelarabina (Arranon®); Nofetumomab (Verluma®); Oprelvequina (Neumega®); oxaliplatino (Eloxatin®); paclitaxel (Paxene®); paclitaxel (Taxol®); partículas unidas a la proteína paclitaxel (Abraxane®); palifermina (Kepivance®); pamidronato (Aredia®); pegademasa (Adagen (Pegademase Bovine®)); pegaspargasa (Oncaspar®); Pegfilgrastim (Neulasta®); pemetrexed disodio (Alimta®); pentostatina (Nipent®); pipobroman (Vercyte®); plicamicina, mitramicina (Mithracin®); porfímero de sodio (Photofrin®); procarbazona (Matulane®); quinacrina (Atabrine®); Rasburicasa (Elitek®); Rituximab (Rituxan®); sargramostim (Leukine®); Sargramostim (Prokine®); sorafenib (Nexavar®); estreptozocina (Zanosar®); maleato de sunitinib (Sutent®); talco (Sclerosol®); tamoxifeno (Nolvadex®); temozolomida (Temodar®); tenipósido, VM-26 (Vumon®); testolactona (Teslac®); tioguanina, 6-TG (Thioguanine®); tiotepa (Thioplex®); topotecan (Hycamtin®); toremifeno (Fareston®); Tositumomab (Bexxar®); Tositumomab/l-131 tositumomab (Bexxar®); Trastuzumab (Herceptin®); tretinoína, ATRA (Vesanoid®); Mostaza de uracilo (Uracil Mustard Capsules®); valrubicina (Valstar®); vinblastina (Velban®); vincristina (Oncovin®); vinorelbina (Navelbine®); zoledronato (Zometa®) y vorinostat (Zolinza®).

Los compuestos de la presente invención son útiles para tratar el cáncer en combinación con taxanos.

Los compuestos de la presente invención son útiles para tratar el cáncer en combinación con docetaxel (Taxotere®).

Los compuestos de la presente invención son útiles para tratar el cáncer en combinación con vorinostat (Zolinza®).

5 Los compuestos de la presente invención son útiles para tratar el cáncer en combinación con el inhibidor de la quinasa aurora, MK-0457.

Los compuestos de la presente invención son útiles para tratar el cáncer en combinación con el inhibidor de mTor, AP 23573.

10 Los compuestos de la presente invención son útiles para tratar el cáncer en combinación con el inhibidor de IGF1R, MK-0646.

Los compuestos de la presente invención son útiles para tratar el cáncer en combinación con satraplatino.

15 Los compuestos de la presente invención son útiles para tratar el cáncer en combinación con lapatinib (Tykerb®).

De esta manera, el alcance de la presente invención abarca el uso de los compuestos reivindicados actualmente en combinación con un segundo compuesto seleccionado entre: un modulador del receptor de estrógeno, un modulador del receptor de andrógeno, un modulador del receptor retinoide, un agente citotóxico/citostático, un agente antiproliferativo, un inhibidor de la prenil-proteína transferasa, un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, un inhibidor de la proteasa de VIH, un inhibidor de la transcriptasa inversa, un inhibidor de la angiogénesis; agonistas de PPAR- $\gamma$ , agonistas de PPAR- $\delta$ , un inhibidor de la resistencia inherente a multifármacos, un agente antiemético, un agente útil en el tratamiento de la anemia, un agente útil en el tratamiento de la neutropenia, un fármaco potenciador inmunológico, un inhibidor de la proliferación celular y señalizador de la supervivencia, un bifosfonato, un inhibidor de la aromatasas, un ARNip terapéutico, inhibidores de la  $\gamma$ -secretasa, agentes que interfieren con los receptores de las tirosina quinasa (RTK), un agente que interfiere con un punto de control del ciclo celular y cualquiera de los agentes terapéuticos relacionados anteriormente.

30 El término "administración" y sus variantes (por ejemplo, "administrar" un compuesto) en referencia a un compuesto de la invención significa la introducción del compuesto o de un profármaco del compuesto en el sistema del animal necesitado del tratamiento. Cuando un compuesto de la invención o profármaco del mismo se proporciona junto con uno o más principios activos adicionales (por ejemplo, un agente citotóxico, etc.), "administración" y sus variantes se deben entender, cada una, para incluir la introducción paralela y secuencial del compuesto o el profármaco del mismo y otros agentes.

35 Como se usa en el presente documento, se pretende que el término "composición" abarque un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que sea resultado, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

40 El término "cantidad terapéuticamente eficaz" tal como se usa en el presente documento significa la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico activo que estimula la respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema, animal o ser humano que es deseada por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro especialista clínico;

45 El término "tratar el cáncer" o "tratamiento del cáncer" se refiere a la administración a un mamífero que padece una dolencia cancerosa y se refiere a un efecto que alivia la dolencia cancerosa destruyendo las células cancerosas, pero también a un efecto que da como resultado la inhibición del crecimiento y/o la metástasis del cáncer.

50 En una realización, el inhibidor de la angiogénesis que se va a usar como el segundo compuesto se selecciona entre un inhibidor de la tirosina quinasa, un inhibidor del factor de crecimiento derivado de la epidermis, un inhibidor del factor de crecimiento derivado de fibroblastos, un inhibidor del factor de crecimiento derivado de plaquetas, un inhibidor de MMP (metaloproteasa de matriz) un bloqueante de la integrina, interferón- $\alpha$ , interleuquina-12, pentosán polisulfato, un inhibidor de la ciclooxigenasa, carboxiamidotriazol; combretastatina A-4, escualamina, 6-O-cloroacetil-carbonil)-fumagillol, talidomida, angioestatina, troponina-1, o un anticuerpo dirigido contra VEGF. En una realización, el modulador del receptor de estrógenos es tamoxifeno o raloxifeno.

60 incluido también en el alcance de las reivindicaciones está un compuesto para el uso en un método para tratar el cáncer que comprende administrar cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención en combinación con terapia de radiación y/o en combinación con un segundo compuesto seleccionado entre: un modulador del receptor de estrógenos, un modulador del receptor de andrógeno, un modulador del receptor retinoide, un agente citotóxico citostático, un agente antiproliferativo, un inhibidor de la prenil-proteína transferasa, un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, un inhibidor de la proteasa de VIH, un inhibidor de la transcriptasa inversa, un inhibidor de la angiogénesis; agonistas de PPAR- $\gamma$ , agonistas de PPAR- $\delta$ , un inhibidor de la resistencia inherente a multifármacos, un agente antiemético, un agente útil en el tratamiento de la anemia, un agente útil en el tratamiento de la neutropenia, un fármaco potenciador inmunológico, un inhibidor de la proliferación celular y señalizador de la supervivencia, un

bifosfonato, un inhibidor de la aromatasas, un ARNip terapéutico, inhibidores de la  $\gamma$ -secretasa, agentes que interfieren con los receptores de las tirosina quinasas (RTK), un agente que interfiere con un punto de control del ciclo celular y cualquiera de los agentes terapéuticos relacionados anteriormente.

- 5 Y otra realización más de la invención es un compuesto para el uso en un método para tratar el cáncer que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención en combinación con paclitaxel o trastuzumab.

- 10 La invención abarca además un compuesto para el uso en un método para tratar o prevenir el cáncer que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención en combinación con un inhibidor de COX-2.

- 15 La presente invención incluye también una composición farmacéutica útil para el tratamiento o la prevención del cáncer que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención y un segundo compuesto seleccionado entre: un modulador del receptor de estrógeno, un modulador del receptor de andrógeno, un modulador del receptor retinoide, un agente citotóxico/citostático, un agente antiproliferativo, un inhibidor de la prenil-proteína transferasa, un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, un inhibidor de la proteasa de VIH, un inhibidor de la transcriptasa inversa, un inhibidor de la angiogénesis; un agonista de PPAR- $\gamma$ , un agonista de PPAR- $\delta$ , un inhibidor de la proliferación celular y señalizador de la supervivencia, un bifosfonato, un inhibidor de la aromatasas, un ARNip terapéutico, inhibidores de la  $\gamma$ - secretasa, agentes que interfieren con los receptores de las tirosina quinasas (RTK), un agente que interfiere con un punto de control del ciclo celular y cualquiera de los agentes terapéuticos relacionados anteriormente.

- 25 Las abreviaturas que se han usado en la descripción de la química y en los Ejemplos que siguen son: AEBSF (fluoruro de p-aminoetilbencenosulfonilo); BSA (albúmina de suero bovino); BuLi (n-Butil litio);  $\text{CDCl}_3$  (cloroformo-d); CuI (yoduro de cobre);  $\text{CuSO}_4$  (sulfato de cobre); DCE (dicloroetano); DCM diclorometano DEAD (azodicarboxilato de dietilo); DMF (N,N-dimetilformamida); DMSO (dimetil sulfóxido); DTT (ditiotreitól); EDTA (ácido etilendiamina-tetraacético); EGTA (ácido etilenglicol-tetraacético); EtOAc (acetato de etilo); EtOH (etanol); Hex (hexano); HOAc (ácido acético); HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento); HRMS (espectro de masas de alta resolución); iPr (isopropilo); IPA (alcohol isopropílico); LCMS (cromatografía líquida-espectrometría de masas); LHMDS (litio bis(trimetilsilil)amida); LRMS (espectro de masas de baja resolución); MeOH (metanol); MP-B(CN) $\text{H}_3$  (cianoborohidruro macroporo);  $\text{NaHCO}_3$  (bicarbonato sódico);  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (sulfato de sodio);  $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$  (triacetoxiborohidruro de sodio);  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (acetato de amonio); NBS (N-bromosuccinamida); RMN (resonancia magnética nuclear); PBS (solución salina tamponada con fosfato); PCR (reacción en cadena de la polimerasa); Pd(dppf) ([1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] paladio);  $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$  (paladio(O) tetrakis-trifenilfosfino);  $\text{POCl}_3$  (oxicloruro de fósforo); PS-DIEA (poliestireno diisopropiletilamina); PS-PPh $_3$  (poliestireno-trifenil fosfina); TBAB (bromuro de tetrabutilamonio); TBAF (fluoruro de tetrabutilamonio); THF (tetrahidrofurano); TFA (ácido trifluoroacético);  $\text{TMSCH}_2\text{N}_2$  (trimetilsilildiazometano) y Ac (acetilo); BOC (t-butoxicarbonilo); Bu (butilo); Cal (calculado); Calc'd (calculado); DIEA (diisopropiletilamina); DMAP (4-dimetilaminopiridina); EDC (N-etil-N'-(3- dimetilaminopropil)carbodiimida); Eq (equivalentes); Et (etilo); HOBT (hidroxibenzotriazol); IPA (isopropanol); LC/MS (cromatógrafo líquido-espectrómetro de masas); Me (metilo); MeCN (acetonitrilo); MS (espectro de masas); NMP (N-metilpirrolidinona); Pr (propilo); Pyr (piridina); Sat (saturado), Ácido tósico (ácido p-toluensulfónico) y Bn (bencilo); t-Bu (terc-butilo); dba (dibencilidenoacetona); DIPEA (diisopropiletilamina); IPAC (acetato de isopropilo); MTBE (terc-butil metil éter); OAc (acetato); RT (temperatura ambiente); Tf (trifluorometanosulfonilo); Wt (peso); y XRPD (difracción de rayos x en polvo).

- 45 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar empleando reacciones tal como se muestra en los siguientes Esquemas de Reacción, además de otras manipulaciones normalizadas que se conocen en la bibliografía o que se ejemplifican en los procedimientos experimentales. Los siguientes Esquemas de Reacción ilustrativos, por lo tanto, no están limitados por los compuestos relacionados o por cualquier sustituyente concreto empleado a fines ilustrativos. La numeración de los sustituyentes tal como se muestra en los Esquemas de Reacción no se correlaciona necesariamente con la utilizada en las reivindicaciones y a menudo, por claridad, un único sustituyente se muestra unido al compuesto cuando se permite que múltiples sustituyentes en las definiciones de Fórmula A anteriormente en el presente documento.

## 55 Sinopsis de los Esquemas de Reacción

Los siguientes Esquemas de Reacción, Esquemas de Reacción I - V, proporcionan detalles útiles para preparar los presentes compuestos. Los requisitos intermedios están en algunos casos comercialmente disponibles o se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos bibliográficos.

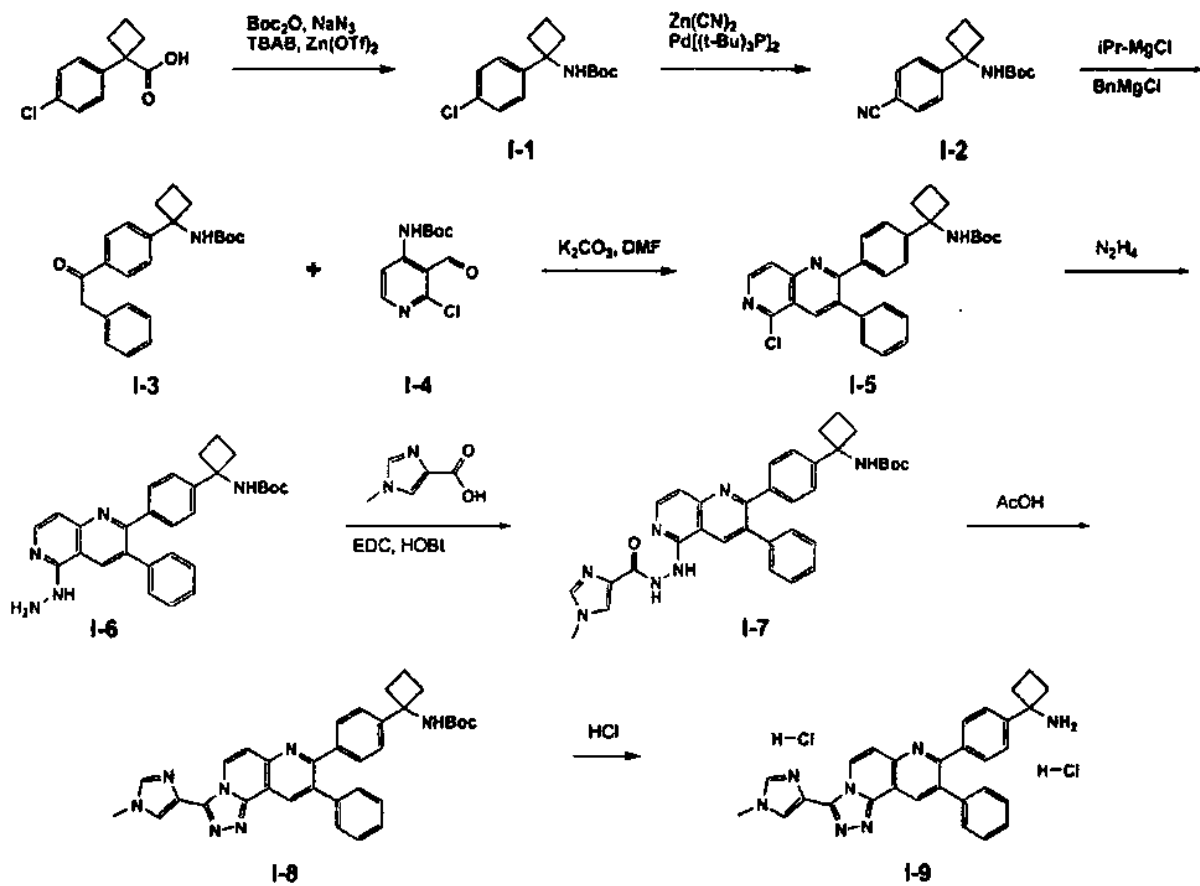
- 60 Tal como se ilustra en el Esquema de Reacción I, un derivado de ácido cicloalquil(fenil)acético, en este caso ciclobutilo, se hace reaccionar en primer lugar y se vuelve a disponer en condiciones de tipo Curtius para dar el carbamato I-1. La cianación, en este caso catalizada por paladio, proporciona el nitrilo I-2. La desprotonación de I-2 seguido por reacción con un reactivo de Grignard bencil nucleófilo y un desarrollo hidrolítico proporciona la cetona I-3. 65 La condensación de I-3 con el aldehído I-4 en condiciones básicas proporciona la cloronaftiridina I-5. El desplazamiento del cloro con la hidrazina proporciona la hidrazida I-6. La acilación proporciona la hidrazida de acilo

1-7 que ciclada en condiciones ácidas proporciona la triazolonaftiridina I-8. La desprotección de la amina, en este caso con HCl, genera I-9.

- 5 Se puede preparar el triazol fusionado acilando la hidrazida I-6 con un equivalente de carbonilo activado tal como carbonildiimidazol o con ácido fórmico en presencia de una carbodiimida, sin necesidad de una etapa de ciclación. Alternativamente, se puede hacer reaccionar la cloronaftiridina 1-5 con una hidrazina derivatizada tal como un carboxilato de alquil hidrazina en condiciones de catálisis ácida para dar el aducto de hidrazina que se cicla al triazol en condiciones básicas.
- 10 Se pueden preparar los compuestos de la presente invención en los que R<sup>1</sup> es un grupo aminoalquilo de acuerdo con los procedimientos reseñados en el Esquema de reacción II. La hidrazida I-6 se hace reaccionar con una carbodiimida para generar una urea que se cicla in situ en condiciones ácidas para dar el alquilaminotriazol II-1. A continuación, la desprotección proporciona II-2.
- 15 Una síntesis alternativa de cloronaftiridina 1-5 se ilustra en el Esquema de Reacción III. Un derivado de (4-halofenil)acetonitrilo III-1, En ese caso, se alquiló bromo en primer lugar en condiciones básicas para dar el ciclobutano III2 que se hidrató con peróxido de hidrógeno en presencia de base para dar la amida III-3. A continuación, la amida se volvió a disponer de manera oxidativa en presencia de t-butanol para dar el carbamato III-4. Como alternativa, III-2 se hidrolizó en el ácido carboxílico y a continuación se volvió a disponer en el carbamato III-4 como en
- 20 la síntesis de I-1 (Esquema de reacción 1). La cianación, en este caso catalizada por paladio, proporciona el nitrilo I-2. La reacción de I-2 con un reactivo de Grignard bencil nucleófilo en exceso y un desarrollo hidrolítico proporciona la cetona 1-3. La desprotección del aldehído 1-4 con un ácido tal como TFA proporciona la aminopiridina III-5. La condensación de I-3 con el aldehído III-5 en condiciones básicas proporciona la cloronaftiridina I-5.
- 25 Se pueden preparar los compuestos de la presente invención de acuerdo con los procedimientos reseñados en el Esquema de Reacción IV. El derivado de bromofenilo III-4 se acopló con un acetileno, en este caso fenil acetileno, en una reacción catalizada por un metal de transición para dar el derivado de difenilacetileno IV-1. Se oxidó este en la dicetona IV-2. A continuación se condensó la dicetona con una arildiamina, en este caso, la
- 30 6-cloropiridina-2,3-diamina, para dar una mezcla regioisomérica de las cloropiridopirazinas IV-3a y IV-3b. A continuación esta mezcla se puede llevar a través de una secuencia similar de reacciones tal como se describe para la síntesis de I-9 a partir de I-5 (Esquema de reacción) y se separaron los isómeros para dar la triazolopiridopirazina IV-4.
- Se reseña una síntesis de triazolopiridopirazina alternativa en el esquema de Reacción V. En este caso, la
- 35 6-cloropiridina-2,3-diamina se condensó en primer lugar con un alfa-cetoéster en condiciones básicas para dar el cloropiridopirazinol V-1. A continuación se hizo reaccionar el intermedio V-1 con hidrazina y se acopló con un ácido carboxílico de una manera similar a la utilizada para la conversión de I-5 a 1-7 (Esquema de Reacción 1), para dar la carbohidrazida V-2. Esta se cicló en condiciones de deshidratación con un reactivo tal como oxicluro de fósforo para dar la triazolopiridopirazina V-3. A continuación se acopló el intermedio V-3 con un derivado de benceno
- 40 adecuadamente funcionalizado, en este caso, el derivado de ácido borónico V-4, para dar V-5. La desprotección de V-5 proporciona a continuación V-6. Se preparó el boronato V-4 a partir del correspondiente haloderivado I-1, mediante acoplamiento cruzado con el correspondiente bi-1,3,2-dioxaborolano.

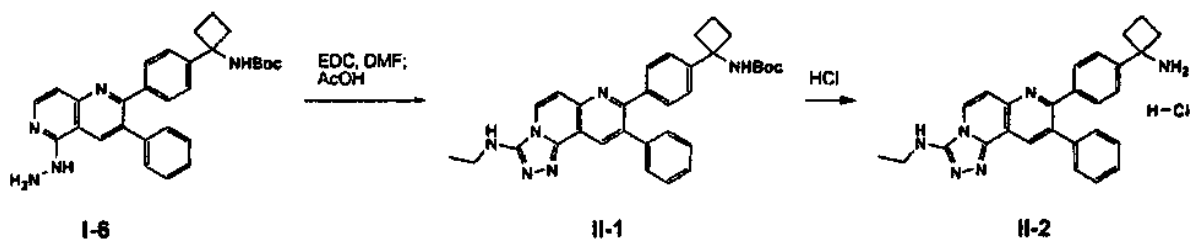


**Esquema de reacción I**

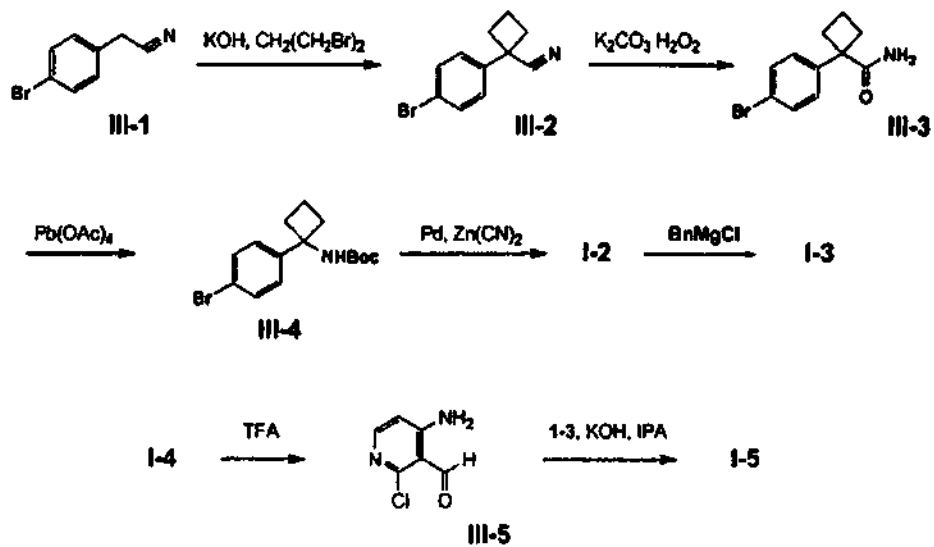


5

**Esquema de reacción II**

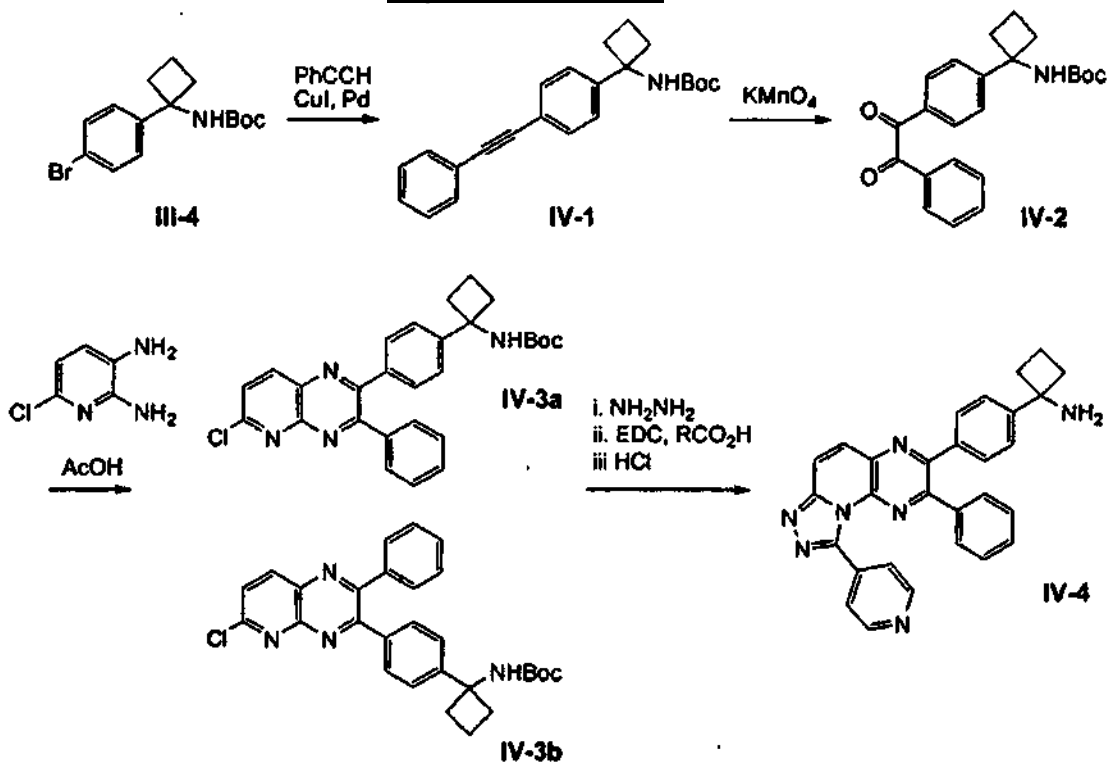


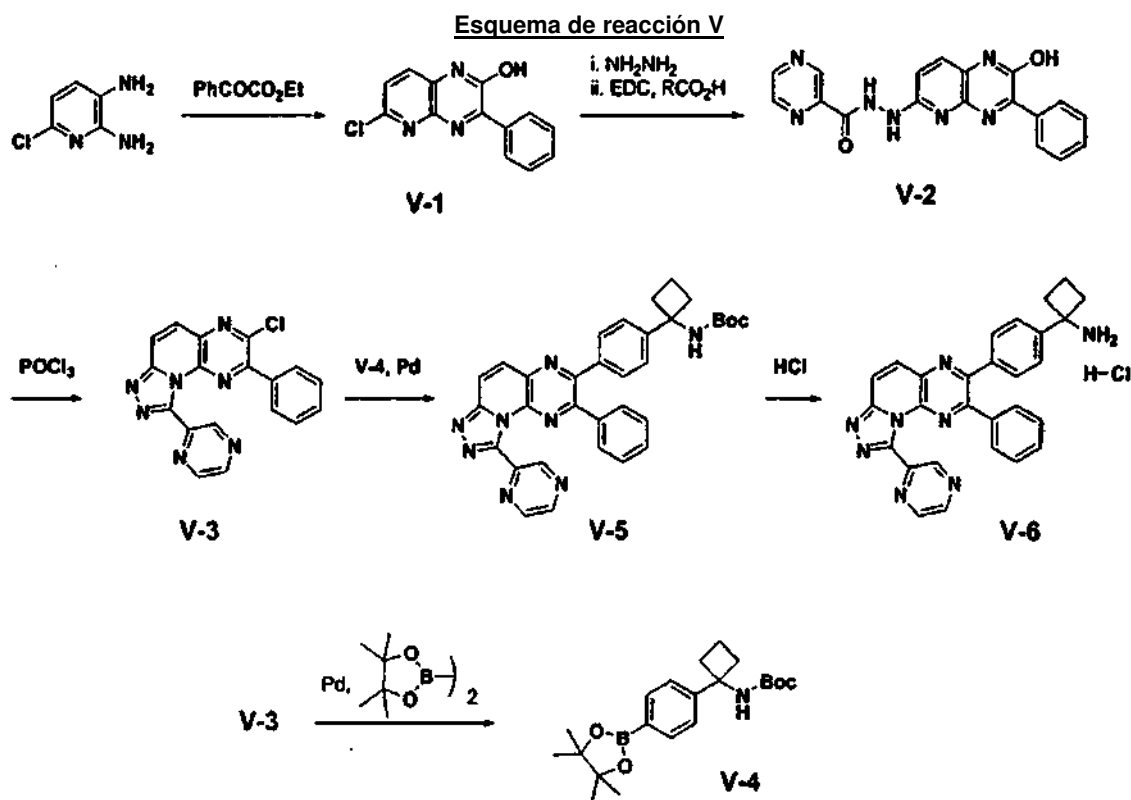
Esquema de reacción III



5

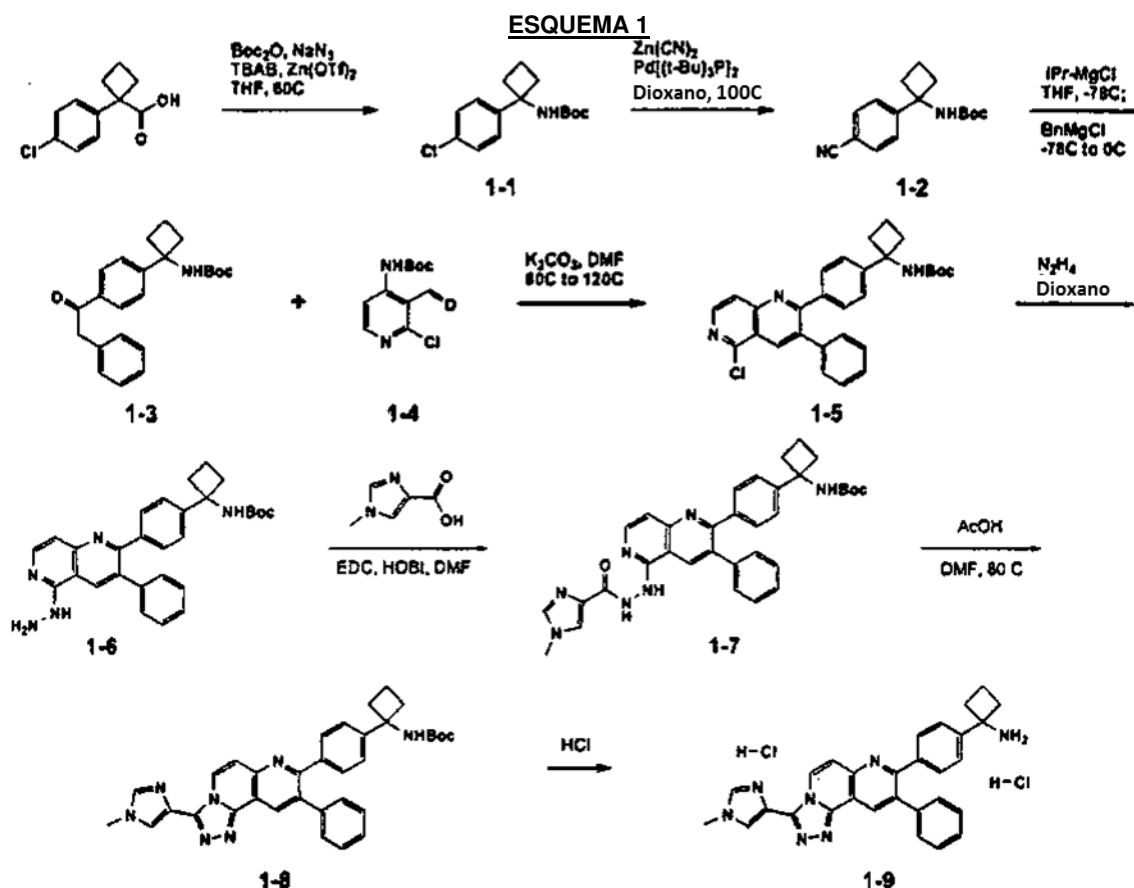
Esquema de reacción IV





## 5 Ejemplos

Se pretende que los ejemplos y esquemas proporcionados ayuden a una comprensión adicional de la invención. Se pretende que los materiales, especies y condiciones particulares empleados sean ilustrativos de la invención y no limitantes del alcance razonable de la misma.



#### 5 [1-(4-clorofenil)ciclobutil]carbamato de *terc*-butilo (1-1)

A un matraz de fondo redondo se añadió ácido 1-(4-clorofenil)ciclobutanocarboxílico (40,4 g, 192 mmol), dicarbonato de di-*terc*-butilo (46,0 g, 211 mmol), azida sódica (43,6 g, 671 mmol), bromuro de tetra-*n*-butilamonio (9,27 g, 28,7 mmol), trifluorometanosulfonato de cinc (2,30 g, 6,32 mmol), y THF (1l). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C agitando a la vez en un baño de aceite caliente con un condensador a reflujo enfriado con agua conectado a una atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. A la mezcla de reacción se añadió una disolución saturada de bicarbonato de sodio, suspendida en acetato de etilo y se lavó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio, seguido por agua, salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-3 % de IPA/DCM) para dar el [1-(4-clorofenil)ciclobutil]carbamato de *terc*-butilo (1-1) como un sólido de color blanco. HRMS ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ): observado = 304,1075, calculado = 304,1075.

#### [1-(4-cianofenil)ciclobutil]carbamato de *terc*-butilo (1-2)

A una disolución de [1-(4-clorofenil)ciclobutil]carbamato de *terc*-butilo (1-1) (5,32 g, 18,9 mmol) en 1,4- dioxano anhidro (70 ml) se añadió cianuro de cinc (2,44 g, 20,8 mmol), seguido por bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (0) (0,965 g, 1,89 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C agitando a la vez en un baño de aceite caliente con un condensador a reflujo enfriado con agua conectado a una atmósfera de nitrógeno durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se filtró, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-5 % de IPA/DCM) para dar el [1-(4-cianofenil)ciclobutil] *terc*-butilo (1-2) como un sólido céreo de color blanquecino/amarillo. HRMS ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): observado = 273,1598, calculado = 273,1597.

#### [1-[4-(fenilacetil)fenil]ciclobutil]carbamato de *terc*-butilo (1-3)

Una disolución de [1-(4-cianofenil)ciclobutil]carbamato de *terc*-butilo (1-2) (16,6 g, 61,0 mmol) en THF anhidro (300 ml) se enfrió a -78 °C agitando a la vez en atmósfera de nitrógeno. A continuación se añadió gota a gota una disolución de cloruro de isopropilmagnesio 2,0 M (30,5 ml, 61,0 mmol) durante 5 minutos. Se permitió agitar la mezcla de reacción a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 10 minutos. A continuación se añadió gota a gota una disolución de cloruro de bencilmagnesio 2,0 M en THF (116 ml, 232 mmol) durante 10 minutos. Se dejó que la mezcla de reacción se calentara a 0 °C. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se inactivó rápidamente a 0 °C mediante la adición de una disolución saturada de cloruro amónico. Se dejó calentar la reacción hasta temperatura ambiente, se suspendió en acetato de etilo, se lavó con una disolución saturada de cloruro amónico, una disolución saturada de bicarbonato de sodio, seguido por agua, salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró, y se concentró a vacío. El residuo resultante se

purificó mediante cromatografía en gel de sílice (1-40 % de EtOAc/5 % de DCM/Hexano) para dar el {1-[4-(fenilacetil)fenil]ciclobutil}carbamato de *terc*-butilo (**1-3**) como un sólido céreo blanquecino. HRMS (M+Na)<sup>+</sup>: observado = 388,1892, calculado = 388,1883.

5 {1-[4-(5-cloro-3-fenil-1,6-naftiridin-2-il)fenil]ciclobutil} carbamato de *terc* butilo (**1-5**)

A un matraz de fondo redondo se añadió {1-[4-(fenilacetil)fenil]ciclobutil}carbamato de *terc*-butilo (**1-3**) (2,7 g, 6,1 mmol), (2-cloro-3-formilpiridin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (**1-4**) (1,6 g, 6,1 mmol), carbonato potásico (5,0 g, 6,0 mmol), y DMF (20 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C agitando a la vez en un baño de aceite caliente en una atmósfera de nitrógeno durante 15 horas. A continuación la mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 1 hora. Se permitió que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se añadió agua, se suspendió en acetato de etilo, se lavó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio, seguido por agua, salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (5-50 % de EtOAc/5 % de DCM/Hexano) para dar el {1-[4-(5-cloro-3-fenil-1,6-naftiridin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de *terc*-butilo (**1-5**) como un sólido blanquecino. HRMS (M+H)<sup>+</sup>: observado = 486,1954, calculado = 486,1943.

15 {1-[4-(5-hidrazino-3-fenil-1,6-naftiridin-2-il)fenil]ciclobutil} carbamato de *terc*-butilo (**1-6**)

A un vial de microondas se añadió {1-[4-(5-cloro-3-fenil-1,6-naftiridin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de *terc*-butilo (**1-5**) (4,05 g, 8,34 mmol), hidrazina anhidra (5,24 ml, 167 mmol), y 1,4-dioxano (15 ml). A continuación se calentó la mezcla de reacción bajo irradiación microondas durante 5 minutos a 100 °C (absorción alta). Se permitió que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se suspendió en acetato de etilo, se lavó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio, seguido por agua, salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró, y se concentró a vacío para dar el {1-[4-(5-hidrazino-3-fenil-1,6-naftiridin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de *terc* butilo (**1-6**) como un sólido/espuma naranja. MS (M+H)<sup>+</sup>: observado = 482,3, calculado = 482,59.

25 {1-[4-(5-{2-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)carbonil]hidrazino}-3-fenil-1,6-naftiridin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de *terc*-butilo (**1-7**)

30 A un matraz de fondo redondo se añadió {1-[4-(5-hidrazino-3-fenil-1,6-naftiridin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de *terc*-butilo (**1-6**) (3,94 g, 8,18 mmol), EDC (1,34 g, 10,6 mmol), HOBT (1,44 g, 10,6 mmol), ácido 1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico (1,34 g, 10,6 mmol), y DMF (40 ml). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C agitando a la vez en atmósfera de nitrógeno en un baño de aceite caliente. Después de 45 minutos, se permitió que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se suspendió en acetato de etilo, se lavó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio, seguido por agua, salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró, y se concentró a vacío para dar el {1-[4-(5-{2-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)carbonil]hidrazino}-3-fenil-1,6-naftiridin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de *terc*-butilo (**1-7**) como una espuma de color rojo. MS (M+H)<sup>+</sup>: observado = 590,3, calculado = 590,69.

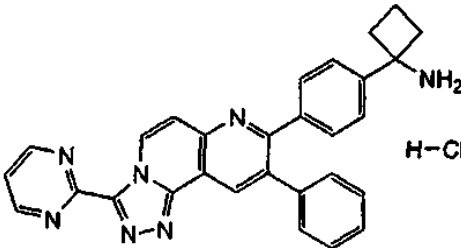
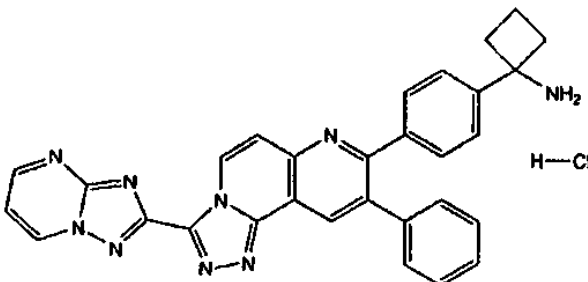
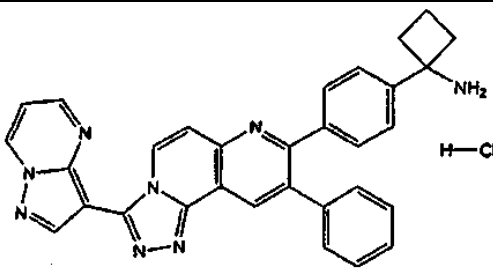
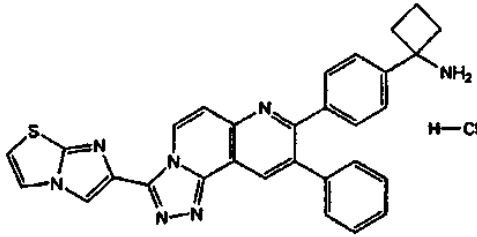
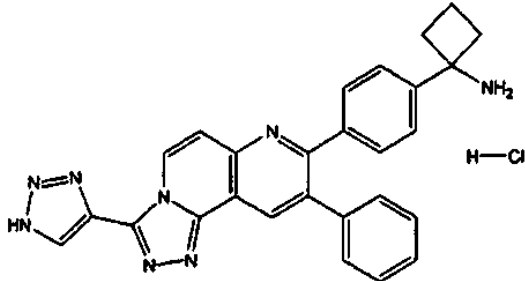
40 (1-{4-[3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}ciclobutil)carbamato de *terc*-butilo (**1-8**)

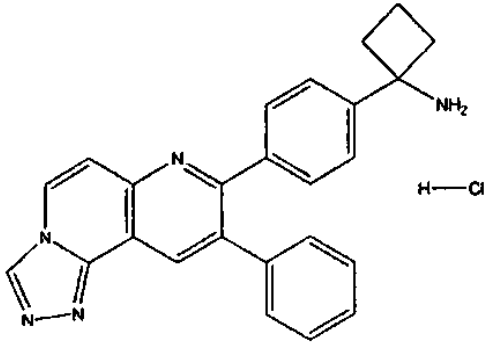
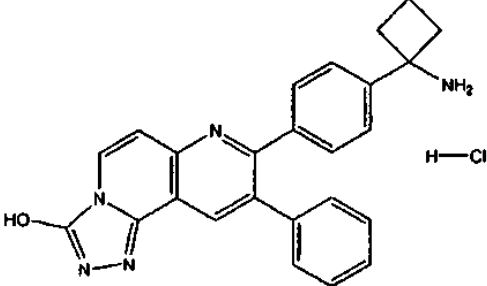
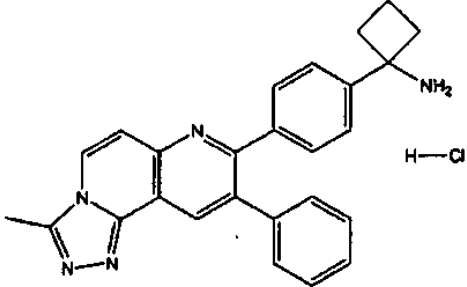
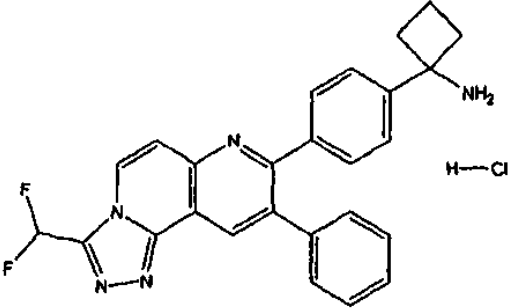
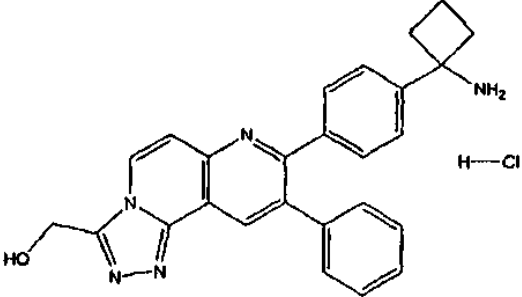
45 A un matraz de fondo redondo se añadió {1-[4-(5-{2-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)carbonil]hidrazino}-3-fenil-1,6-naftiridin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de *terc*-butilo (**1-7**) (2,73 g, 4,63 mmol), ácido acético (5,30 ml, 93 mmol), y 1,4-dioxano (20 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C agitando a la vez abierta a la atmósfera (protegida) en un baño de aceite caliente. Después de 3 horas, se permitió que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se suspendió en acetato de etilo, se lavó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio, seguido por agua, salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con 1-15 % de IPA/DCM, Las fracciones adecuadas se combinaron y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo resultante se volvió a purificar mediante cromatografía en columna de fase inversa (Sunfire C18) eluyendo con un gradiente de 5 a 95 % de acetonitrilo (0,1 % de TFA / agua). Las fracciones adecuadas se pusieron en forma de base libre suspendiéndolas en acetato de etilo, se lavaron con una disolución saturada de bicarbonato de sodio, seguido por agua, salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron a vacío para dar el (1-{4-[3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}ciclobutil)carbamato de *terc*-butilo (**1-8**) como un sólido blanquecino. MS (M+H)<sup>+</sup>: observado = 572,3, calculado = 572,7.

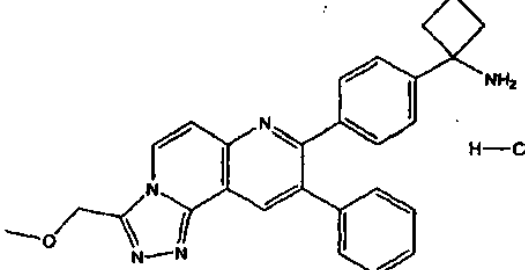
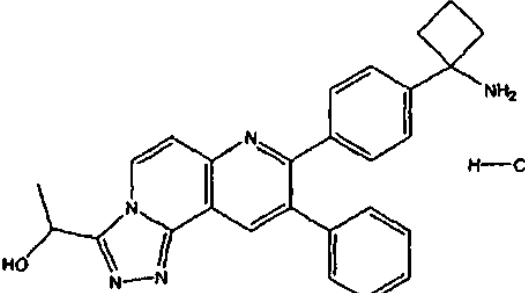
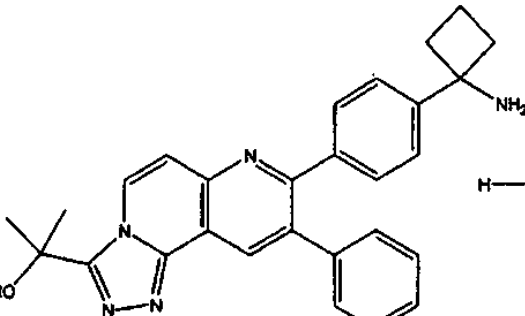
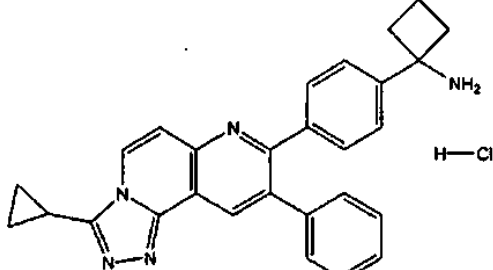
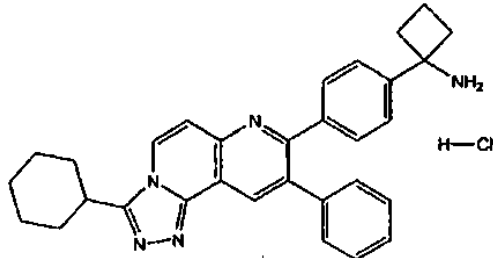
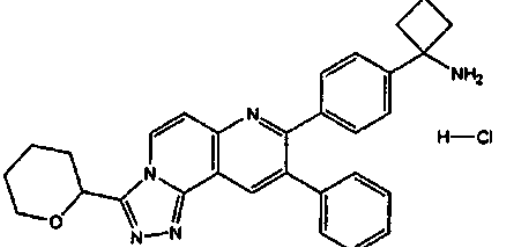
60 Diclorhidrato de 1-{4-[3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}ciclobutanamina (**1-9**)

65 A una disolución del (1-{4-[3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}ciclobutil)carbamato de *terc*-butilo (**1-8**) (2,52 g, 4,41 mmol) en MeOH (5 ml) y DCM (15 ml) se añadió una disolución de HCl 4 N en EtOAc (22 ml, 88 mmol). Se permitió que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente. Después de 4 horas la mezcla de reacción se concentró a vacío para dar el diclorhidrato de 1-{4-[3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}ciclobutanamina (**1-9**) como un sólido de color amarillo. HRMS (M+H)<sup>+</sup>: observado = 472,2249, calculado = 472,2244.

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar a la del Ejemplo 1-9:

Comp	Estructura	MS m/z(M+H)+ calculado	MS m/z(M+H)+ observado
1-10		470,2088	470,2068
1-11		510,2149	510,2124
1-12		509,2197	509,2192
1-13		514,1809	514,1799
1-14		459,2040	459,2081

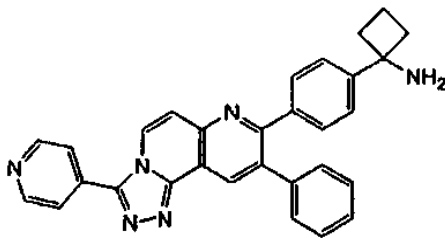
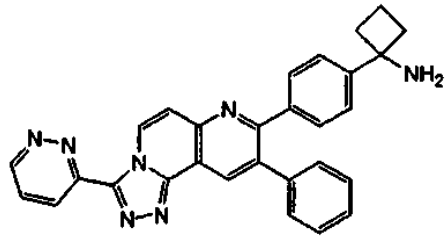
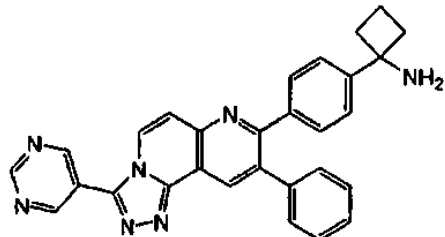
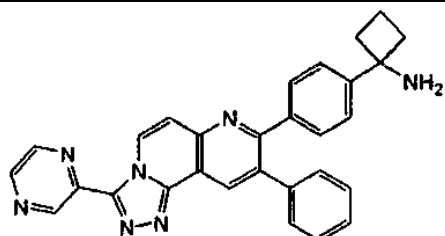
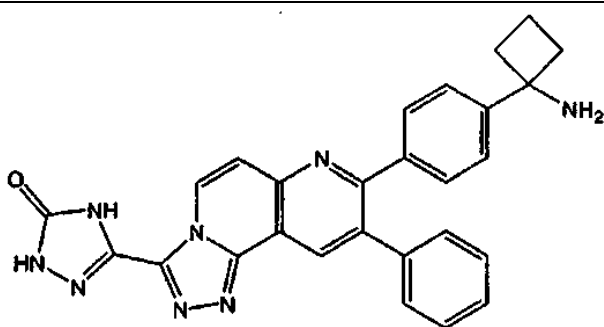
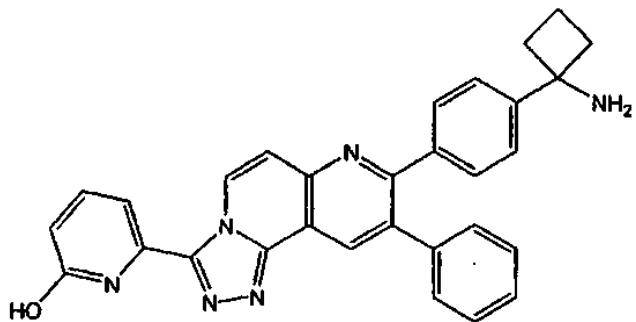
1-15		392,1870	392,1856
1-16		408,1819	408,1803
1-17		406,2026	406,2006
1-18		442,1838	442,1820
1-19		422,1976	422,1988

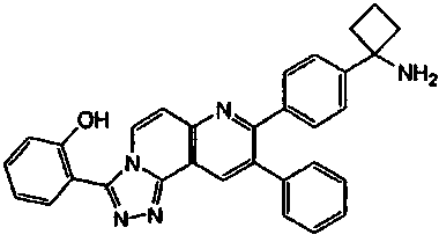
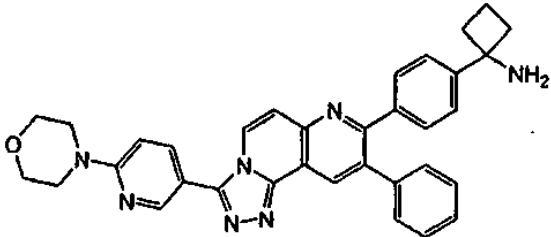
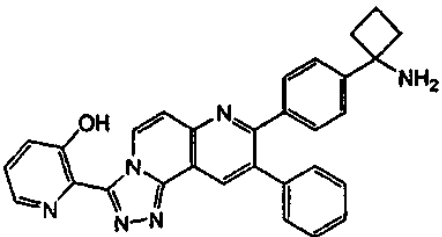
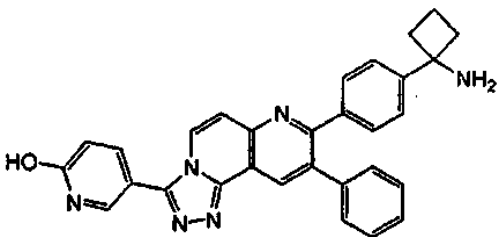
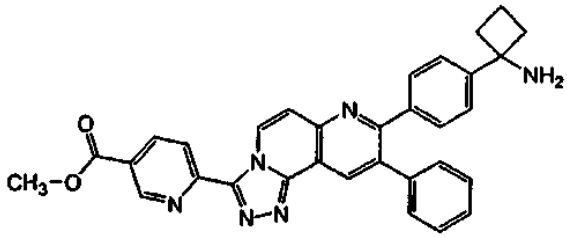
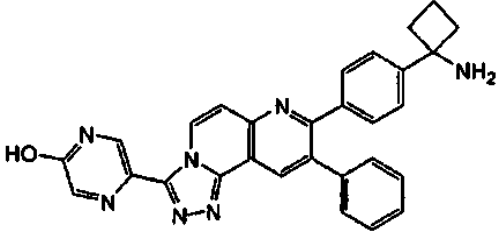
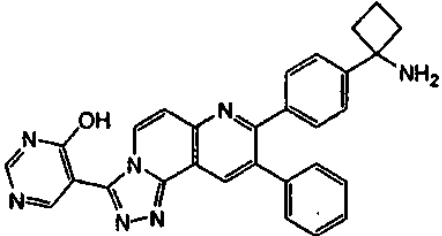
1-20		436,2132	436,2130
1-21		436,2132	436,2116
1-22		450,2289	450,2303
1-23		432,2183	432,2190
1-24		474,2652	474,2674
1-25		476,2445	476,2454

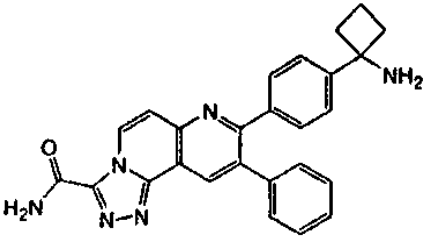
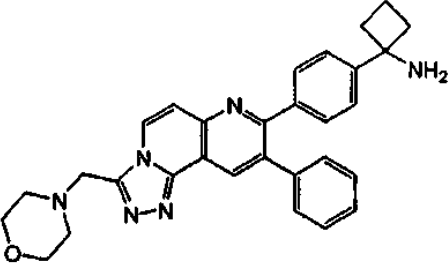
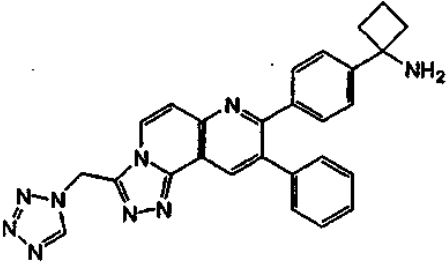
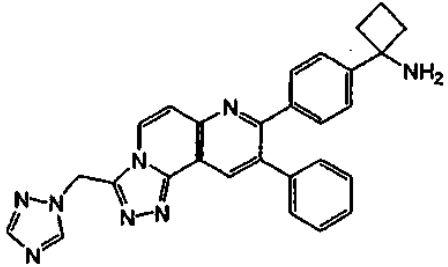
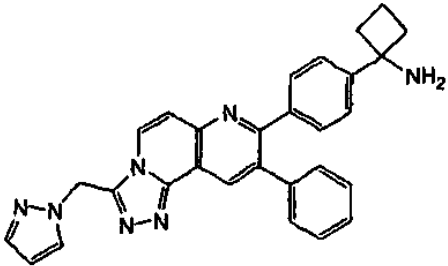
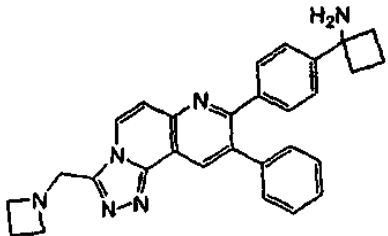


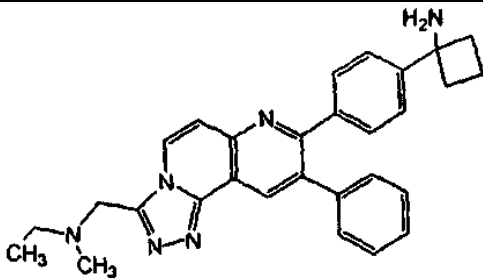
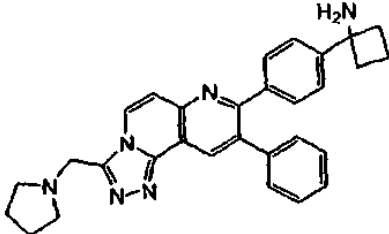
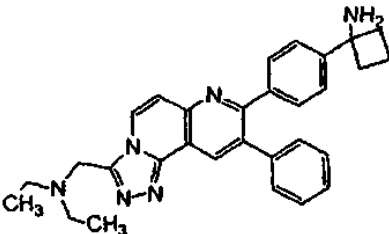
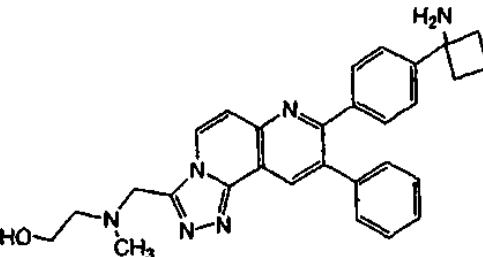
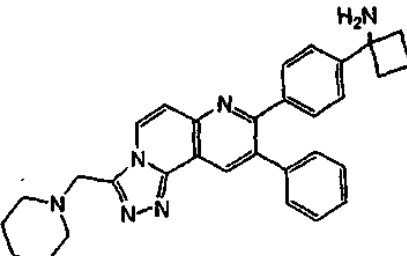
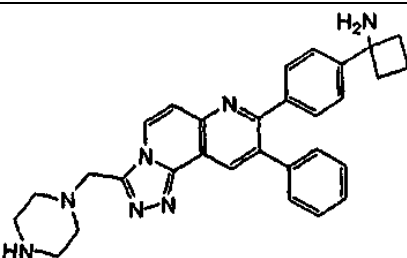
1-26		491,2554	491,2564
1-27		490,2602	490,2616
1-28		476,2445	476,2469
1-29		476,2445	476,2471
1-30		509,2	509,2
1-31		473,2	473,2

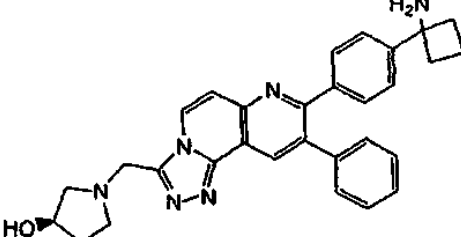
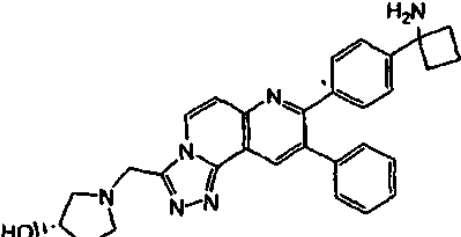
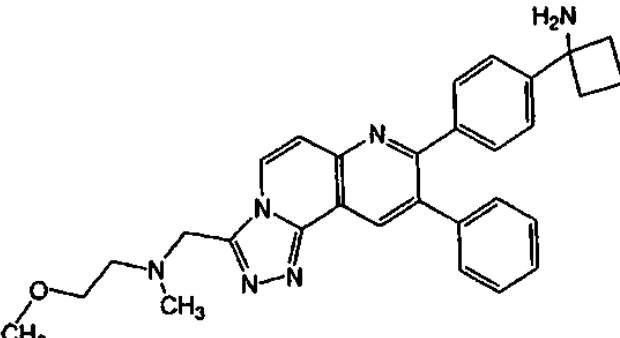
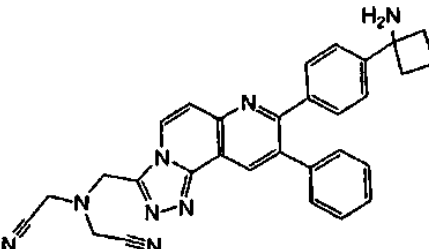
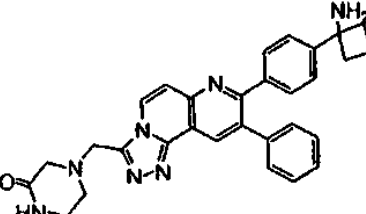
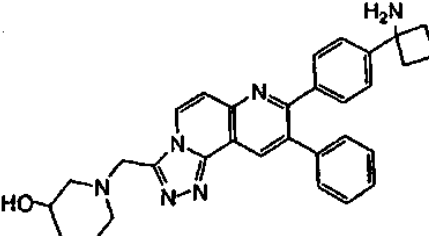
1-32		508,2	508,2
1-33		458,2	458,1
1-34		509,2	509,1
1-35		479,2	479,1
1-36		484,2	484,0
1-37		498,2	498,0
1-38		469,2	469,1

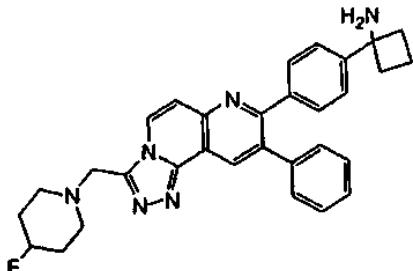
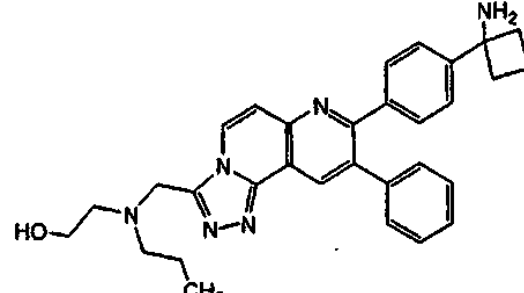
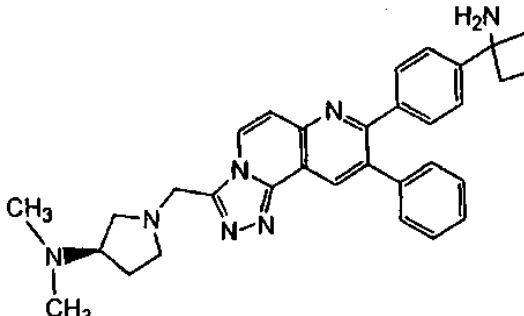
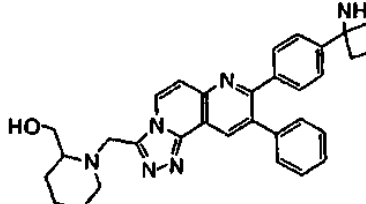
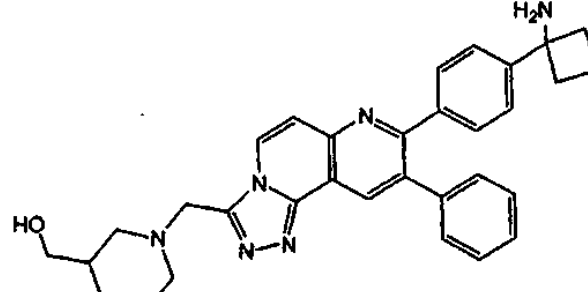
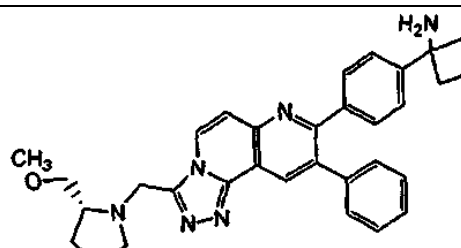
1-39		469,2	469,0
1-40		470,2	470,0
1-41		470,2	470,1
1-42		470,2	470,0
1-43		458,2 (M+1-NH3)	458,1 (M+1-NH3)
1-44		485,2	485,1

1-45		484,2	484,1
1-46		537,2 (M+1-NH3)	537,0 (M+1-NH3)
1-47		485,2	485,1
1-48		485,2	485,1
1-49		510,2 (M+1-NH3)	510,0 (M+1-NH3)
1-50		486,2	486,1
1-51		486,2	486,1

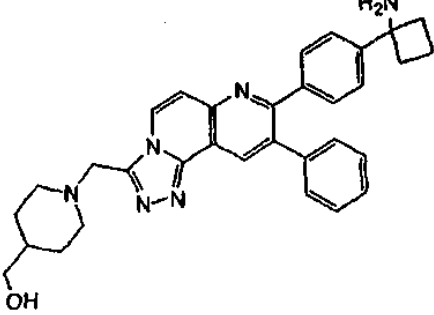
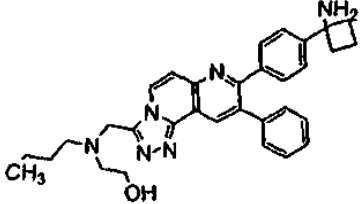
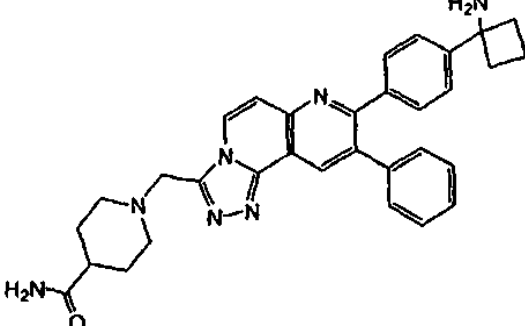
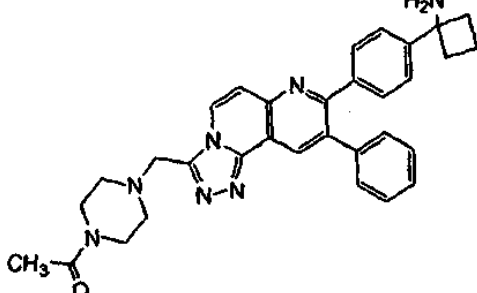
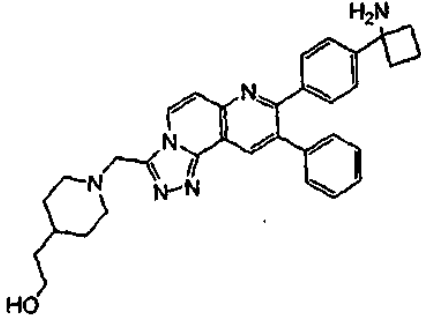
1-52		435,2	435,0
1-53		491,3	491,2
1-54		474,2	474,2
1-55		473,2	473,2
1-56		472,2	472,2
1-57		461,2487	461,2448

1-58		463,2604	463,2628
1-59		475,2604	475,2635
1-60		477,2760	477,2779
1-61		479,2553	479,2579
1-62		489,2760	489,2785
1-63		490,2713	490,2718

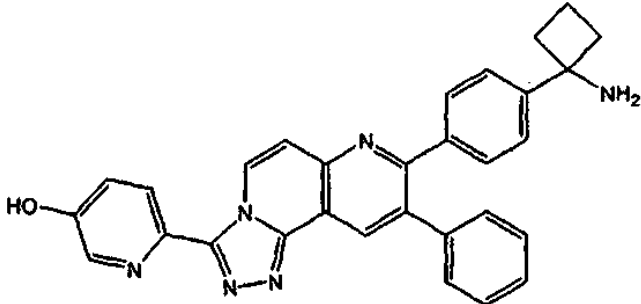
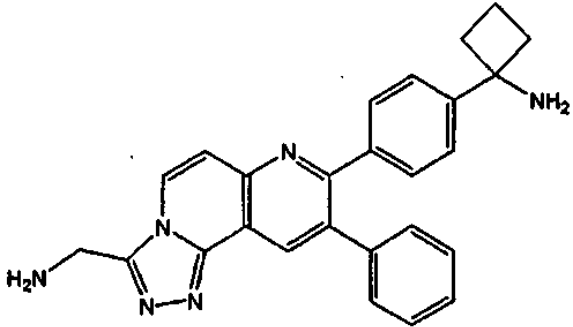
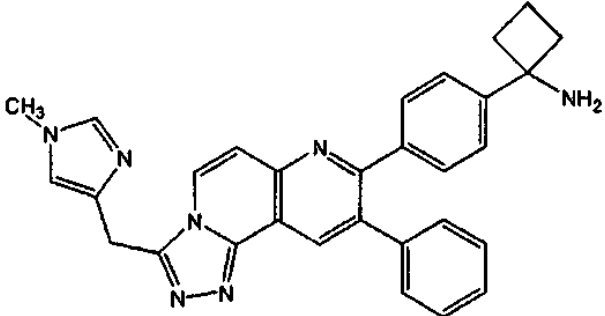
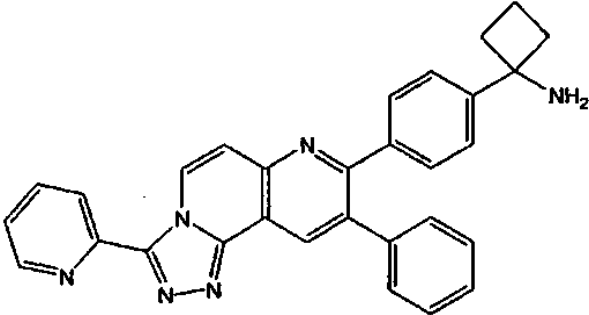
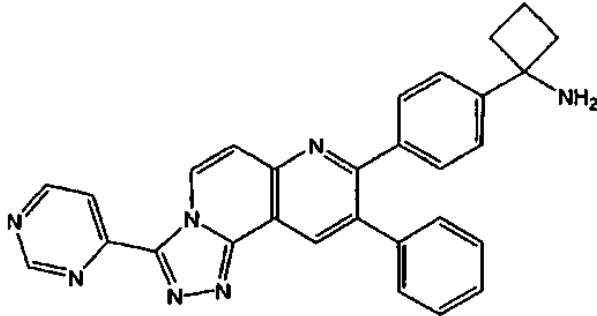
1-64		491,2553	491,2569
1-65		491,2553	491,2575
1-66		493,2711	493,2728
1-67		499,2354	499,2363
1-68		504,2506	504,2518
1-69		505,2709	505,2724

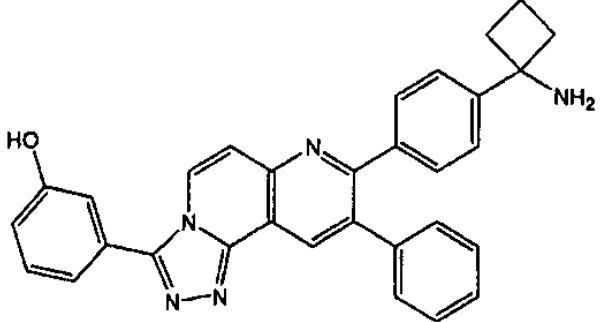
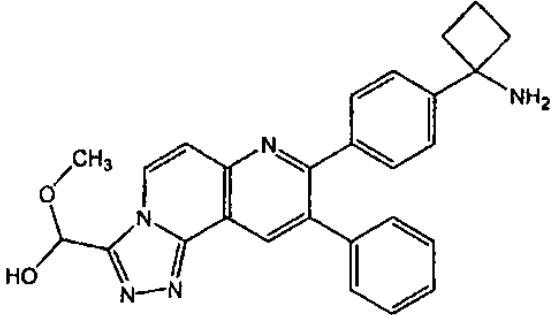
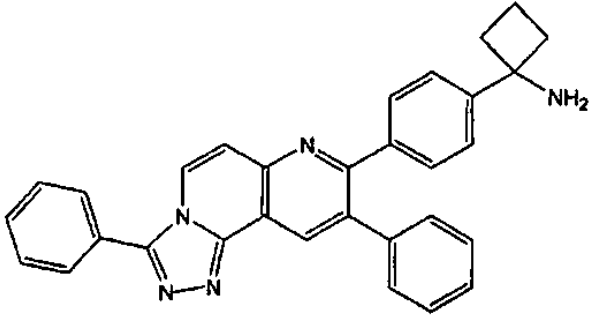
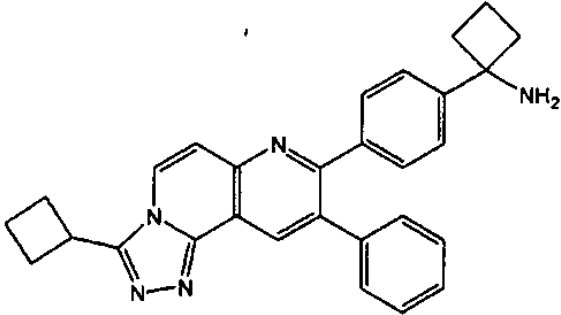
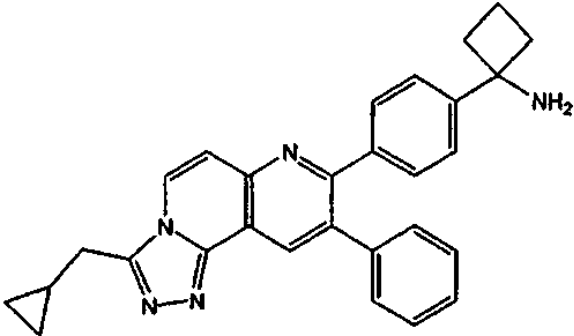
1-70		505,2672	507,2688
1-71		507,2865	507,2895
1-72		518,3025	518,304
1-73		519,2865	519,2867
1-74		519,2865	519,2885
1-75		519,2865	519,289

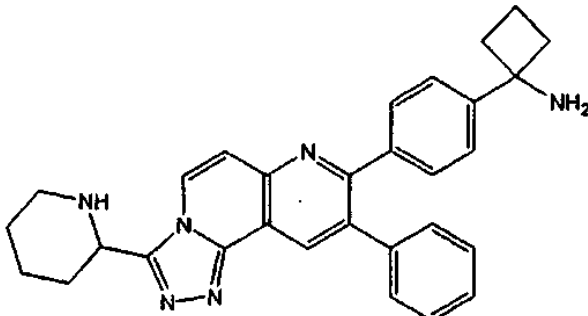
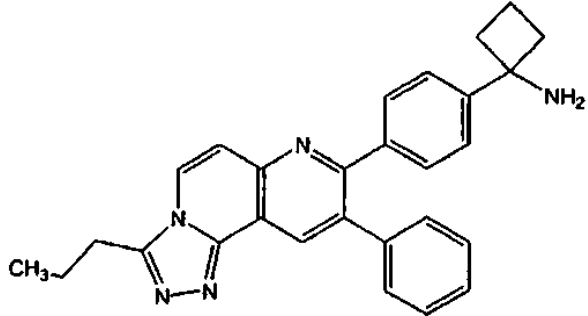
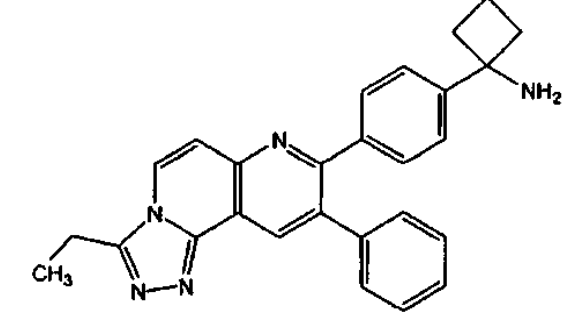
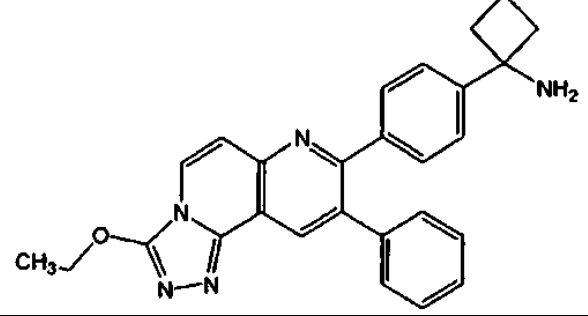
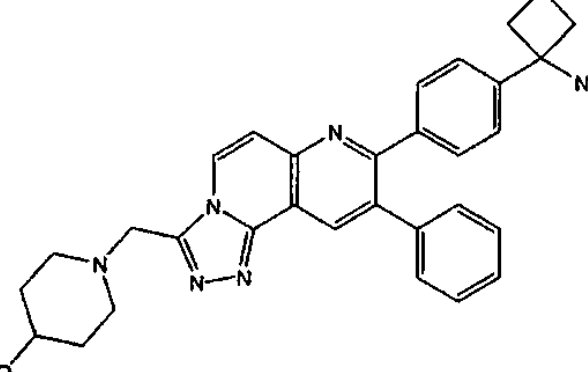


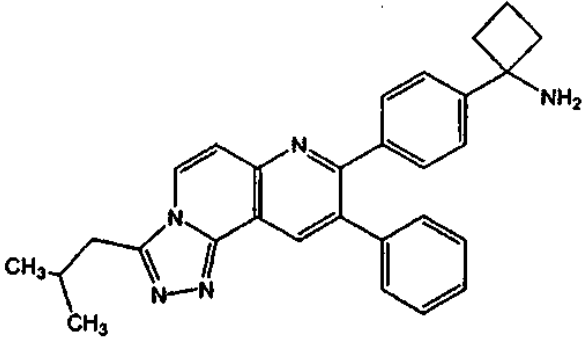
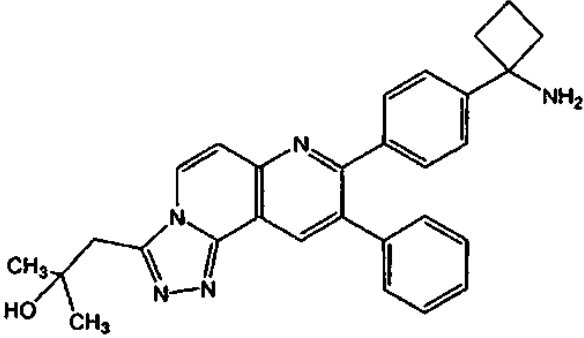
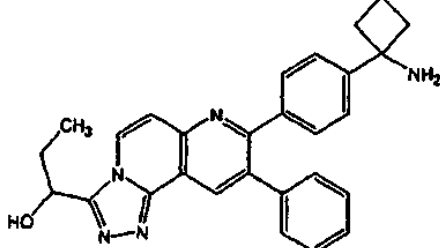
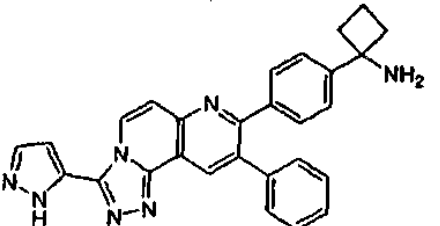
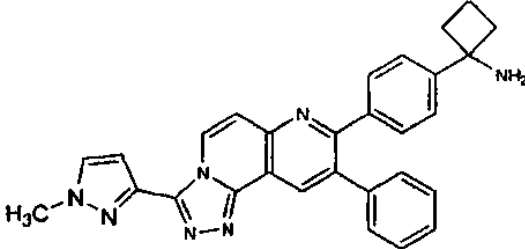
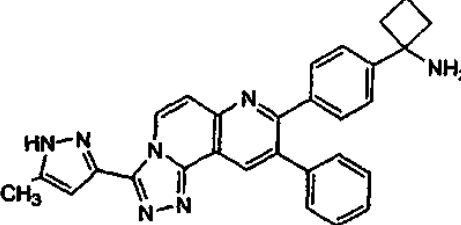
1-76		519,2865	519,2876
1-77		521,3021	521,3045
1-78		532,2818	532,2834
1-79		532,2818	532,2833
1-80		533,3021	533,3028

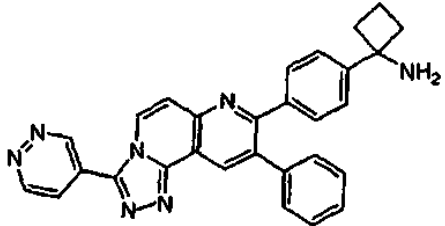
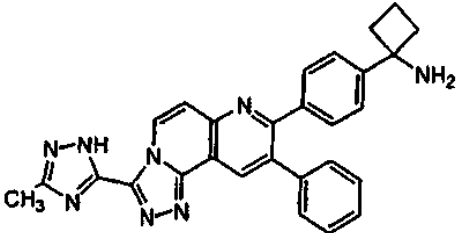
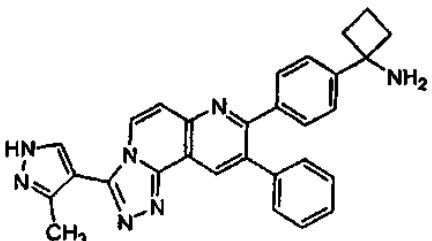
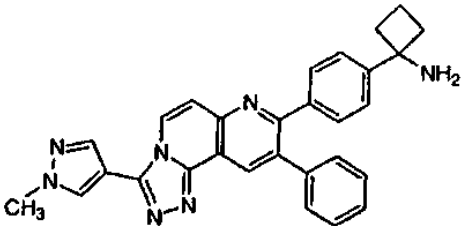
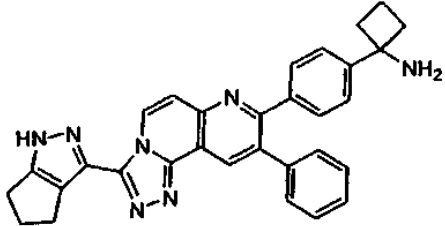
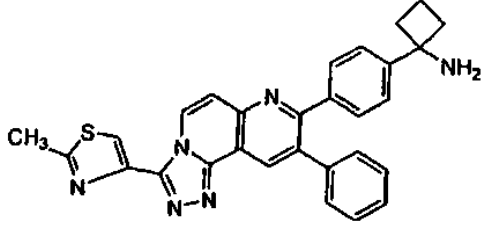
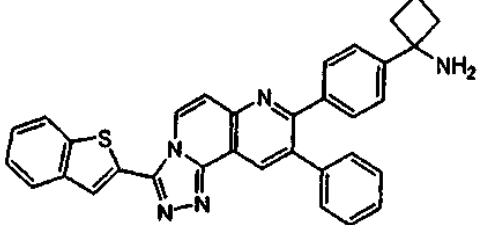
1-81		537,2760	537,2784
1-82		539,2916	539,2945
1-83		446,235 (M+1-NH3)	446,234 (M+1-NH3)
1-84		511,2604	511,2637
1-85		435,2292	435,2308
1-86		459,2042	459,2069

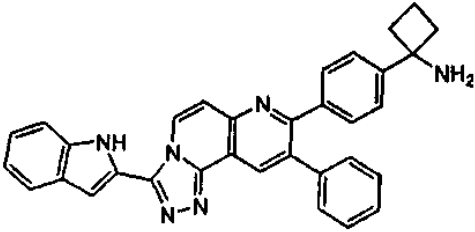
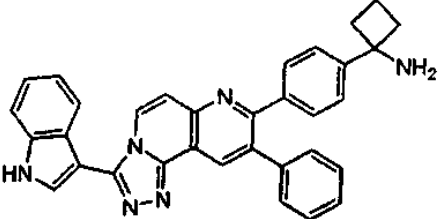
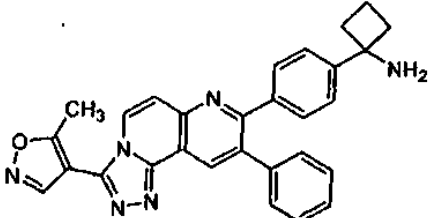
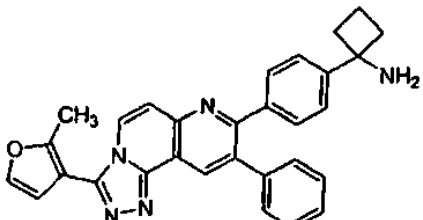
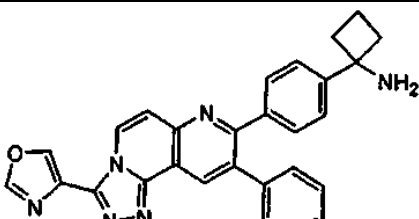
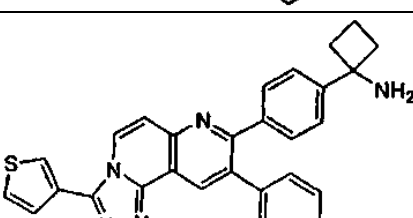
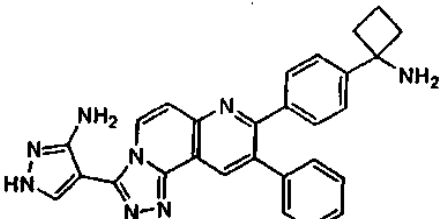
1-87		485,2085	485,2088
1-88		421,2136	421,2130
1-89		486,2401	486,2394
1-90		469,2136	469,2135
1-91		470,2089	470,2087

1-92		484,2132	484,2138
1-93		452,2081	452,2096
1-94		468,2183	468,2172
1-95		446,2339	446,2339
1-96		446,2339	446,2337

1-97		475,2604	475,2598
1-98		434,2339	434,2359
1-99		420,2183	420,2203
1-100		436,2132	436,215
1-101		505,2709	505,2747

1-102		448,2495	448,2507
1-103		464,2444	464,2455
1-104		450,2288	450,2294
1-107		458,2	458,3
1-108		472,2	472,1
1-109		472,2	472,2

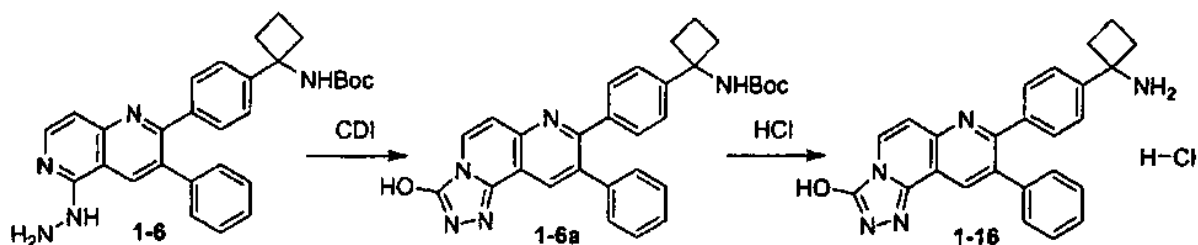
1-110		470,2	470,4
1-111		473,2	473,3
1-112		472,2	472,2
1-113		472,2	472,3
1-114		498,2	498,2
1-115		489,2	489,3
1-116		524,2	524,2

1-117		507,2	507,4
1-118		507,2	507,0
1-119		473,2	473,3
1-120		472,2	472,3
1-121		459,2	459,1
1-122		474,2	474,4
1-123		473,2	473,3



1-124		508,2	508,4
1-125		473,2	473,3
1-126		490,2	490,2
1-127		476,2	476,0
1-128		460,2	460,1

## ESQUEMA 1A



5

8-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-ol (1-16)

A un matraz de fondo redondo se añadió {1-[4-(5-hidrazino-3-fenil-1,6-naftiridin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de *terc*-butilo (**1-6**) (2,77 g, 5,75 mmol) y 1.1'-carbonilbis(1H-imidazol) (4,10 g, 4,40 mmol) en 1.4 dioxano (30 ml). A continuación la mezcla de reacción precintada se calentó a 95 °C en atmósfera de nitrógeno. A la mezcla de reacción bruta se añadió una disolución saturada de bicarbonato de sodio (100 ml) y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio seguido por agua, a continuación salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó a continuación mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 0-10 % de EPA/DCM. A continuación se combinaron las fracciones adecuadas y se

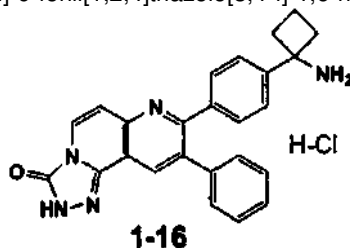
10

eliminó el disolvente a vacío para dar el {1-[4-(3-hidroxi-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]ciclobutil}carbamato de *tert*-butilo (**1-6a**) como un sólido de color castaño. MS (M+H)<sup>+</sup>: observado = 508.1. Calculado = 508,6.

- 5 A una disolución de {1-[4-(3-hidroxi-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]ciclobutil}carbamato de *tert*-butilo (1-6a) (1,14 g, 2,25 mmol) en MeOH (5 ml) y DCM (15 ml) se añadió una disolución 4 N de HCl e EtOAc (22 ml, 88 mmol) a temperatura ambiente. Después de 4 horas, la mezcla de reacción se concentró a vacío para dar el clorhidrato de 8-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-ol (**1-16**) como un sólido de color amarillo. HRMS (M+H)<sup>+</sup>: observado = 408,1803, calculado = 408,1819.

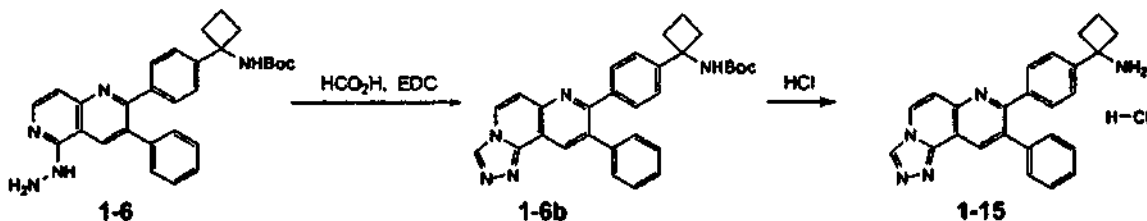
10 Posteriormente, el análisis cristalográfico de rayos X del sólido amarillo indica que el Compuesto 1-16 sólido existe como la siguiente estructura química:

Clorhidrato de 8-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3(2H)-ona



15

#### ESQUEMA 1B



20 {1-[4-(9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]ciclobutil}carbamato de *tert*-butilo (1-6b)

20

A un matraz de fondo redondo se añadió EDC (569 mg, 2,97 mmol), HOBt (401 mg, 10,6 mmol), ácido fórmico (248 mg, 5,40 mmol), DCM (20 ml), y NMP (2,5 ml). A continuación la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. A continuación se añadió {1-[4-(5-hidrazino-3-fenil-1,6-naftiridin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de *tert*-butilo (**1-6**) (1,30 g, 2,70 mmol). A continuación se permitió que la mezcla de reacción se agitara durante la noche a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se disolvió en acetato de etilo, se lavaron con una disolución saturada de bicarbonato de sodio, seguido por agua, salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtraron, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con 50-90 % de EtOAc/DCM, a continuación 1-15 % de IPA/DCM. Se combinaron las fracciones adecuadas y el disolvente se eliminó a vacío para dar el {1-[4-(9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]ciclobutil}carbamato de *tert*-butilo (1-6b) como un sólido de color castaño. MS (M+H)<sup>+</sup>: observado = 492,2, calculado = 492,6.

25

30

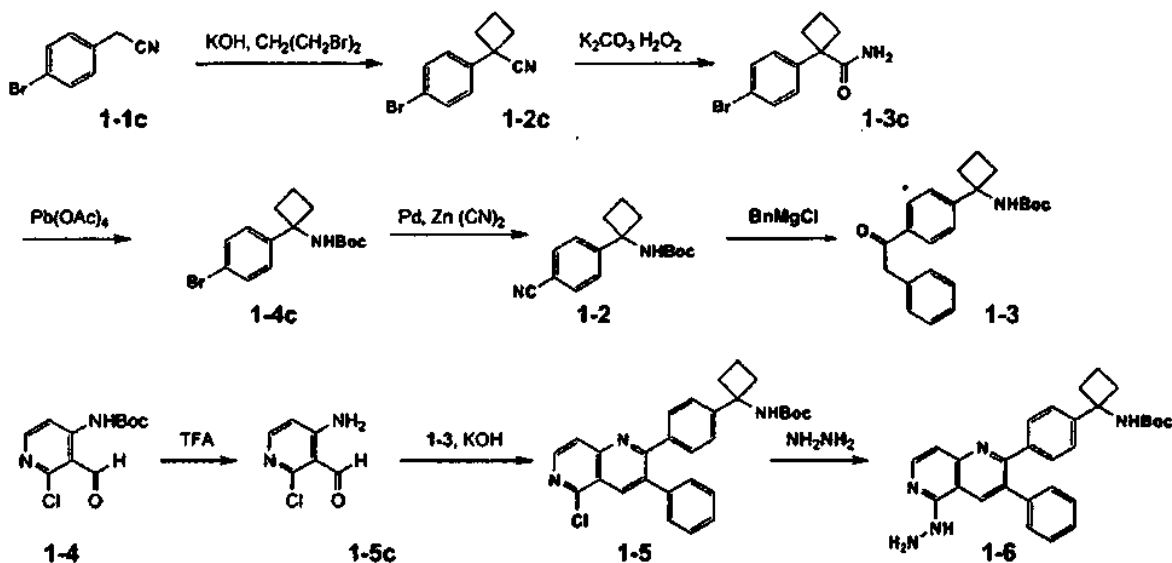
Clorhidrato de 1-[4-(9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]ciclobutanamina (**1-15**)

35

A una disolución de {1-[4-(9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]ciclobutil}carbamato de *tert*-butilo (1-6b) (1,07 g, 2,177 mmol) en MeOH (5 ml) y DCM (15 ml) se añadió una disolución de HCl 4 N en EtOAc (5,44 ml, 21,77 mmol). Se permitió que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente. Después de 4 horas, la mezcla de reacción se filtró para dar el clorhidrato de 1-[4-(9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]ciclobutanamina (**1-15**) como un sólido de color castaño. HRMS (M+H)<sup>+</sup>: observado = 392,1872, calculado = 392,1870.

40

## ESQUEMA 1C

5 1-(4-bromofenil)ciclobutanocarbonitrilo (1-2c)

TBAB (1,61 g, 0,5 mmol), dibromopropano (22,2 g, 110 mmol), y nitrilo 1-1c (19,6 g, 100 mmol) se añadieron a una disolución agitada de KOH (31,17 g, 500 mmol) en una mezcla de 15 ml de agua y 200 ml de tolueno (temperatura mantenida entre 72 y 79 °C). La mezcla se calentó mediante vapor y se agitó a 99-108 °C durante 2,5 h. La mezcla se enfrió a 80 °C y se añadieron 200 ml de heptano. Después que la mezcla resultante se enfriara a TA con agitación, la disolución transparente se filtró, se lavó con agua (3X30 ml) y se concentró a vacío para dar el producto oleoso 1-2c.

15 1-(4-bromofenil)ciclobutanocarboxamida (1-3c)

Se añadió  $\text{H}_2\text{O}_2$  (30 % 11,3 ml, 118 mmol) durante 3 h a una mezcla agitada de nitrilo 1-2c (13,88 g, -58,9 mmol) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,62 g, 11,8 mol) en 59 ml de DMSO a 40-87 °C, enfriando con un baño de agua. La mezcla resultante se enfrió a 27 °C y se añadió agua (100 ml) durante 30 min. Se formó el producto cristalino 1-3c. Se añadió más agua (100 ml) durante 1 h. la disolución resultante se envejeció a TA durante 16 h antes de la filtración. La torta se enjuagó con 100 ml de agua y a continuación con 100 ml de heptano. Tras secar en un horno de vacío a 50 °C, Se obtuvo el producto 1-3c como un sólido de color blanco

20 1-(4-bromofenil)ciclobutil]carbamato de *tert*-butilo (1-4c)

Se añadió  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$  (25,7 g, 25,7 mmol) a una disolución agitada de la amida 1-3c (12,7 g, 50 mmol) en 64 ml de t-BuOH de 57 °C a 86 °C enfriando con un baño de agua. La mezcla resultante se agitó a 65-86 °C durante 0,5 h. la mezcla se enfrió a 26 °C y se añadieron 12,7 g de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  seguido por 65 ml de MTBE. Después de 10 min, se filtró la mezcla. Se enjuagó la torta con 10 l de MTBE y el filtrado combinado se lavó con 20 ml de agua y la capa orgánica se lavó a continuación con 3 X 10 ml de  $\text{KHC}\text{O}_3$  al 10 % (precaución: burbujeando) se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró a vacío. El sólido resultante se enjuagó con 8 ml de IPAc y 8 ml de heptano y se secó en un horno de vacío a 40 °C para dar el producto 1-4c como un sólido de color gris.

30 [1-(4-cianofenil)ciclobutil]carbamato de *tert*-butilo (1-2)

Una suspensión agitada de  $\text{Pd}_2\text{dba}_3$  (101 mg; 1 % en moles) y dppf (122 mg; 2 % en moles) en DMF (25 ml) se roció con nitrógeno durante 5 min y a continuación se calentó a 65 °C y se envejeció durante 30 min. A esta temperatura se añadió el bromuro de arilo 1-4c (3,6 g, 11 mmol), polvo de cinc (51 mg; 6 % en moles) y el cianuro de cinc (777 mg, 0,60 equiv) enjuagando con DMF (5 ml). Se calentó la disolución a 92-95 °C y se envejeció durante 4 h. La disolución se enfrió a TA durante la noche y se filtró a través de una almohadilla de Solka Floc, enjuagando la torta con DMF (5 ml). Se añadió agua (30 ml) durante 3,5 h a 25-33 °C, junto con la siembra. Tras envejecer durante la noche a TA, La disolución cristalina resultante se filtró y lavó con metanol acuoso y se secó durante la noche para dar como resultado 1-2 como un sólido de color amarillo.

40 [1-[4-fenilacetil]fenil]ciclobutil]carbamato de *tert*-butilo (1-3)

Se añadió bencilo de Grignard (19 ml, 38,5 mmol) a una disolución ligeramente turbia agitada, de nitrilo 1-2 (3 g, 11 mmol) en THF (25 ml) enfriada a aproximadamente -20 °C a una velocidad tal que la temperatura de no se calentara

por encima de -10 °C. La disolución se envejeció durante 3-4 horas manteniendo la temperatura de reacción entre -10 °C y -20 °C. La disolución agitada se enfrió a -30 °C y se añadió a una disolución acuosa de ácido cítrico al 15 % en peso (60 ml) que se enfrió previamente a 5-10 °C, manteniendo la temperatura por debajo de 15 °C. Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó con MTBE

5 Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera semisaturada (60 ml), y se concentraron a presión reducida. Se añadió heptano y la mezcla se concentró hasta una suspensión que se filtró, se lavó con heptano (15 ml) y se secó con nitrógeno para dar el 1-3

#### 10 4-Amino-2-cloronicotinaldehído (1-5c)

Se añadió ácido trifluoroacético (17,4 ml, 234 mmol) cuidadosamente a una mezcla agitada del aldehído Boc 1-4 (20 g, 78,1 mmol) y diclorometano (60 ml) manteniendo la temperatura por debajo de 25 °C. La disolución se calentó a 35 °C, se envejeció durante la noche (desgasificación intensa) y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron 25 ml de MTBE y la suspensión de color blanco resultante se envejeció durante una hora, se filtró, y la torta del filtro se enjuagó con MTBE (10 ml x 2). La sal de TFA 1-5c sólida se secó a vacío.

#### {1-[4-(5-cloro-3-fenil-1,6-naftiridin-2-il)fenil]ciclobutil} carbamato de *terc* butilo (1-5)

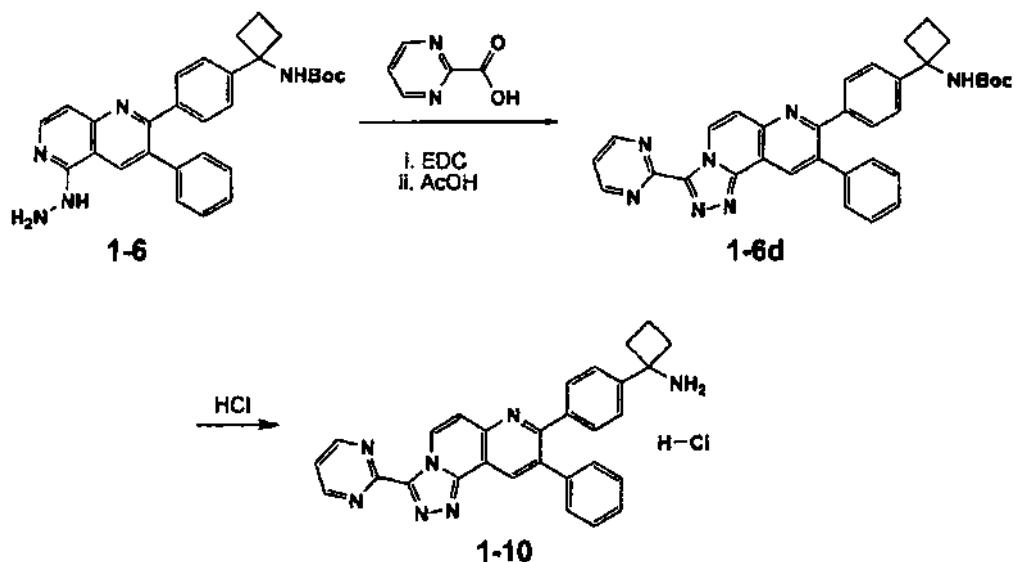
20 Se añadió 45 % en peso de disolución de hidróxido de potasio (18 ml; 5 equiv) gota a gota durante 20 minutos a una mezcla agitada de sal de TFA de cloropiridina 1-5c (19,5 g), ciclobutanamina cetona 1-3 (26 g) e isopropanol (200 ml) manteniendo la temperatura por debajo de 24 °C. Después 1 h, se añadió agua (100 ml) y después de 1 h más se filtró la suspensión resultante, lavando con 2:1 de IPA/agua (30 ml, a continuación 24 ml) después con agua (80 ml a continuación 2 x 60 ml). El sólido se secó con un flujo de nitrógeno para dar como resultado 1-5 como un sólido blanquecino.

#### {1-[4-(5-hidrazino-3-fenil-1,6-naftiridin-2-il)fenil]ciclobutil} carbamato de *terc*-butilo (1-6)

30 Se añadió hidrazina anhidra (25 ml, 797 mmol) a una disolución agitada de cloronaftiridina (1-5) (25,12 g, 51,7 mmol) en 1,4-dioxano (200 ml) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se calentó a 95 °C. Después de 30 min la disolución se enfrió a temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo (400 ml) y la disolución se lavó con disolución saturada de bicarbonato de sodio, seguido por agua y salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron a vacío para dar (1-6) un sólido de color naranja.

35

#### ESQUEMA 1D



#### {1-[4-(9-fenil-3-pirimidin-2-il[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]ciclobutil} carbamato de *terc*-butilo (1-6d)

40 A un matraz de fondo redondo se añadió el {1-[4-(5-hidrazino-3-fenil-1,6-naftiridin-2-il)fenil]ciclobutil} carbamato de *terc*-butilo (1-6) (267 mg, 0,554 mmol), EDC (138 mg, 0,721 mmol), HOBt (97 mg, 0,721 mmol), ácido pirimidina-2-carboxílico (89 mg, 0,721 mmol), DIPEA (0,367 ml, 2,218 mmol), y DMF (3 ml). A continuación, la mezcla se protegió y calentó con irradiación de microondas a 100 °C durante 5 minutos. La mezcla se enfrió, se añadió ácido acético (0,476 ml, 8,32 mmol) y la reacción se protegió y calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 5 minutos. Se permitió que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se suspendió en acetato de etilo, se lavó con una

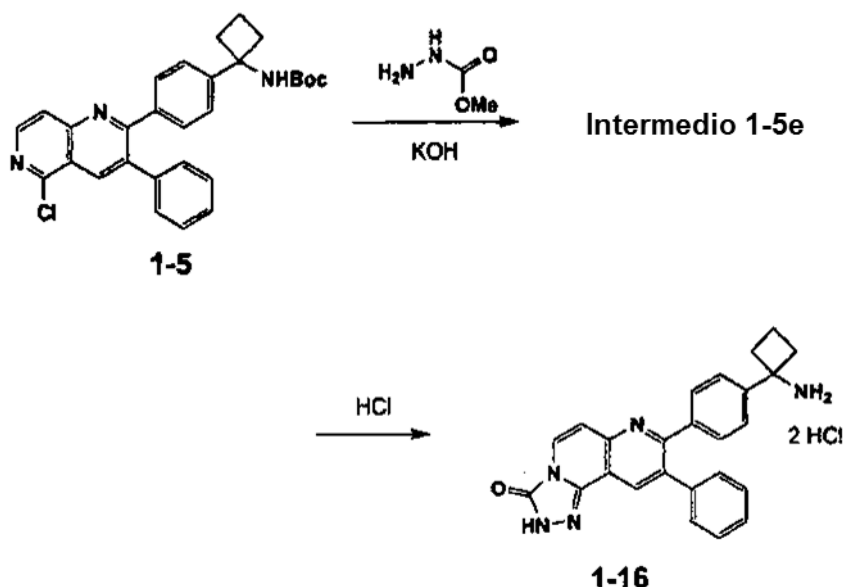
45

disolución saturada de bicarbonato de sodio, seguido por agua, salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtraron, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con 0-10 % de IPA/DCM, Se combinaron las fracciones adecuadas y el disolvente se eliminó a vacío para dar el {1-[4-(9-fenil-3-pirimidin-2-il[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]ciclobutil}carbamato de *terc*-butilo (**1-6d**) como un sólido de color naranja. MS (M+H)<sup>+</sup>: observado = 570,2, calculado = 570,7.

Clorhidrato de 1-[4-(9-fenil-3-pirimidin-2-il[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]ciclobutanamina (**1-10**)

A una disolución de {1-[4-(9-fenil-3-pirimidin-2-il[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]ciclobutil}carbamato de *terc*-butilo (1-6d) (71 mg, 0,125 mmol) en MeOH (2 ml) y DCM (3 ml) se añadió una disolución de HCl 4 N en EtOAc (3 ml, 12 mmol). Se permitió que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente. Después de 4 horas la mezcla de reacción se concentró. Después de 4 horas la mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en fase inversa (Sunfire C18) eluyendo con un gradiente de 1 a 50 % de acetonitrilo / 0,1 % de TFA / agua). Las fracciones adecuadas se concentraron a vacío. A continuación, el residuo resultante se disolvió en DCM (5 ml) y MeOH (5 ml), a continuación se añadió una disolución 4 N de HCl en EtOAc (5 ml, 20 mmol), a continuación se concentró a vacío para dar el clorhidrato de 1-[4-(9-fenil-3-pirimidin-2-il[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]ciclobutanamina (**1-10**) como un sólido de color castaño. HRMS (M+H)<sup>+</sup>: observado = 470,2098, calculado = 470,2088.

**ESQUEMA 1E**  
**(SÍNTESIS ALTERNATIVA DEL COMPUESTO 1-16)**



Intermedio (1-5e)

Una suspensión agitada de cloronaftiridina 1-5 (1,8 g), carboxilato de metil hidrazina (0,318 g) e isopropanol (20 l) se calentó a 66 °C antes de volverse homogénea. Se añadió HCl 5-6 N HCl en IPA (0,05 ml) y se aumentó la temperatura a 70 °C durante 16 horas y a continuación se enfrió a TA. Después de enfriar a TA, se mezcló una disolución de hidróxido de potasio al 45 % en peso (0,52 ml) con agua (5,5 ml) y se añadió durante 15 minutos. Transcurridos 30 minutos, se añadió una disolución acuosa de ácido acético (0,7 ml en 6 ml de agua) seguido por agua (2 ml). La suspensión resultante se envejeció a TA durante tres horas, se filtró y se lavó con 1:1 de IPA/agua (2 x 2,4 ml). El producto se secó en un flujo de nitrógeno y a continuación se suspendieron en cloruro de metileno a 20 °C durante 4 horas, se filtraron y se secaron con un flujo de nitrógeno para dar como resultado 1-5e como un sólido blanquecino.

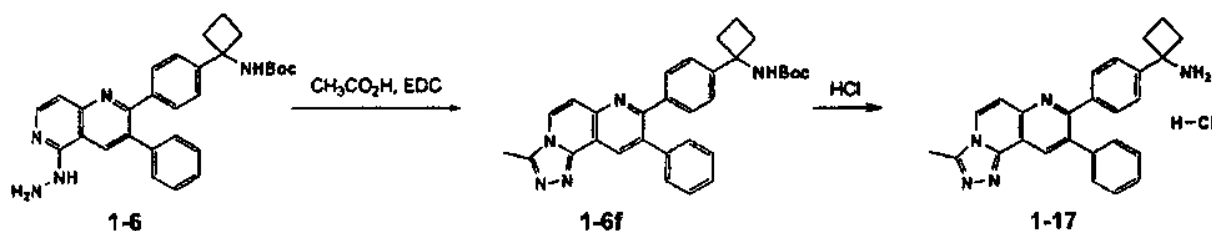
8-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3(2H)-ona (**1-16**)

Una disolución concentrada acuosa de HCl (12,1 M, 1,64 ml) en etanol (2,0 ml) se añadió gota a gota durante 30 min a una disolución agitada de 1-5e (500 mg, 0,985 mol) en etanol (1,7 ml) y agua (0,2 ml) a 50 °C. Después de 3 horas tras la adición de ácido. La mezcla se sembró y se envejeció durante la noche a 50 °C, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. Se añadió cloruro de acetilo (0,5 g, 7 mmol) durante 1 h a etanol (2 ml) a 0 °C. A continuación se enfrió la disolución a temperatura ambiente y se envejeció durante 30 minutos. La torta del filtro se lavó con esta disolución (1 ml x 2), a continuación con acetato de etilo (4 ml x 2) y se secó finalmente en un horno de vacío a 75,0 °C con arrastre de nitrógeno (50 torr; 6,6 kPa) hasta la completa conversión hasta que se observa una completa conversión desde la Forma IV a la Forma II de 1-16 por XRPD.

El método empleado en el Esquema 1A proporciona una sal de bis-HCl 1-16 denotada como Forma I. Los procedimientos descritos en el Esquema 1E produjeron tres nuevos polimorfos de la sal de bis-HCl 1-16, denotados como Formas II, III y IV. Se ha encontrado que si cualquiera de la Forma III o Forma IV se ponen a presión reducida con arrastre de nitrógeno, se convierten completamente en la Forma II. La suspensión de una mezcla de la Forma I y II en etanol ácido produjo la Forma III en la suspensión. El aislamiento de la Forma III y el impulso que se ha descrito anteriormente produce la Forma II.

Se produjo también una versión mono-HCl de 1-16 mediante disolución en agua. Después de 6 horas, la suspensión acuosa se volvió de color amarillo claro y se filtró. La valoración con cloruro de plata de este sólido revela la presencia de un equivalente de cloruro. Finalmente, el tratamiento de la sal de bis-HCl 1-16 con una disolución acuosa de KOH (2 equiv) produce 1-16 neutro tal como se determinó mediante la valoración del cloruro.

### ESQUEMA 1F



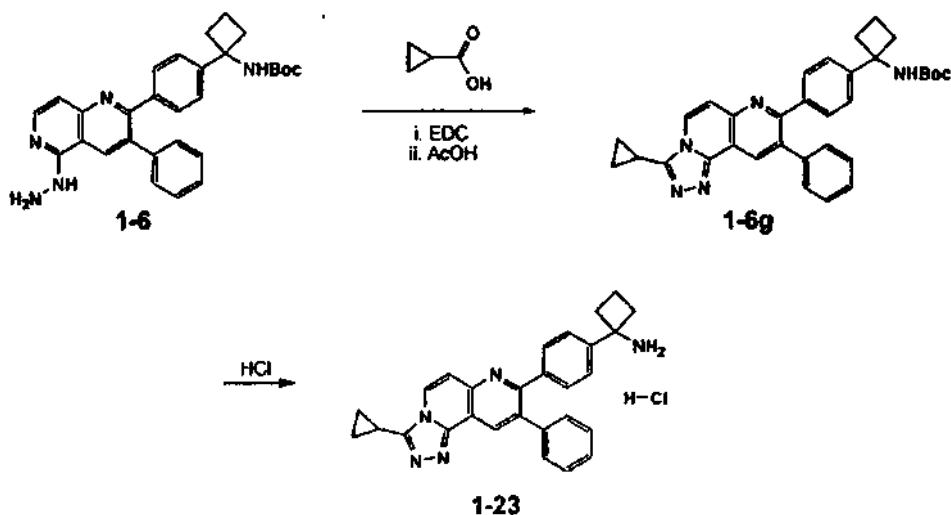
{1-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1-1,6-naftiridin-8-il)fenil]ciclobutil}carbamato de terc-butilo (1-6f)

A un matraz de fondo redondo se añadió EDC (4,63 g, 24,17 mmol), HOBt (3,27 g, 24,17 mmol), DCM anhidro (50 ml) y ácido acético (13,2 ml, 13,86 mmol). A continuación la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. A continuación se añadió {1-[4-(5-hidrazino-3-fenil-1,6-naftiridin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de terc-butilo (**1-6**) (10,58 g, 21,97 mmol). A continuación se permitió que la mezcla de reacción se agitara durante la noche (18 horas) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno, a continuación se calentó a 80 °C durante 2 horas. A continuación se suspendió la mezcla de reacción en acetato de etilo, se vertió lentamente en una disolución saturada de bicarbonato de sodio, seguido por agua y salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con 1-20 % de IPA/DCM, Se combinaron las fracciones adecuadas y el disolvente se eliminó a vacío para dar el {1-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1-1,6-naftiridin-8-il)fenil]ciclobutil}carbamato de terc-butilo (**1-6f**) como un sólido de color castaño. MS (M+H)<sup>+</sup>: observado = 506,2, calculado = 506,6.

Clorhidrato de 1-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1-1,6-naftiridin-8-il)fenil]ciclobutanamina (1-17)

A una disolución de {1-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]ciclobutil}carbamato de terc-butilo (1-6f) (9,23 g, 18,26 mmol) en MeOH (20 ml) y DCM (100 ml) se añadió una disolución 4 N de HCl e EtOAc (91 ml, 365 mmol). Se permitió que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente. Después de 18 horas, la mezcla de reacción se filtró para dar el clorhidrato de 1-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]ciclobutanamina (**1-17**) como un sólido blanquecino. HRMS (M+H)<sup>+</sup>: observado = 406,2047, calculado = 406,2026.

### ESQUEMA 1G



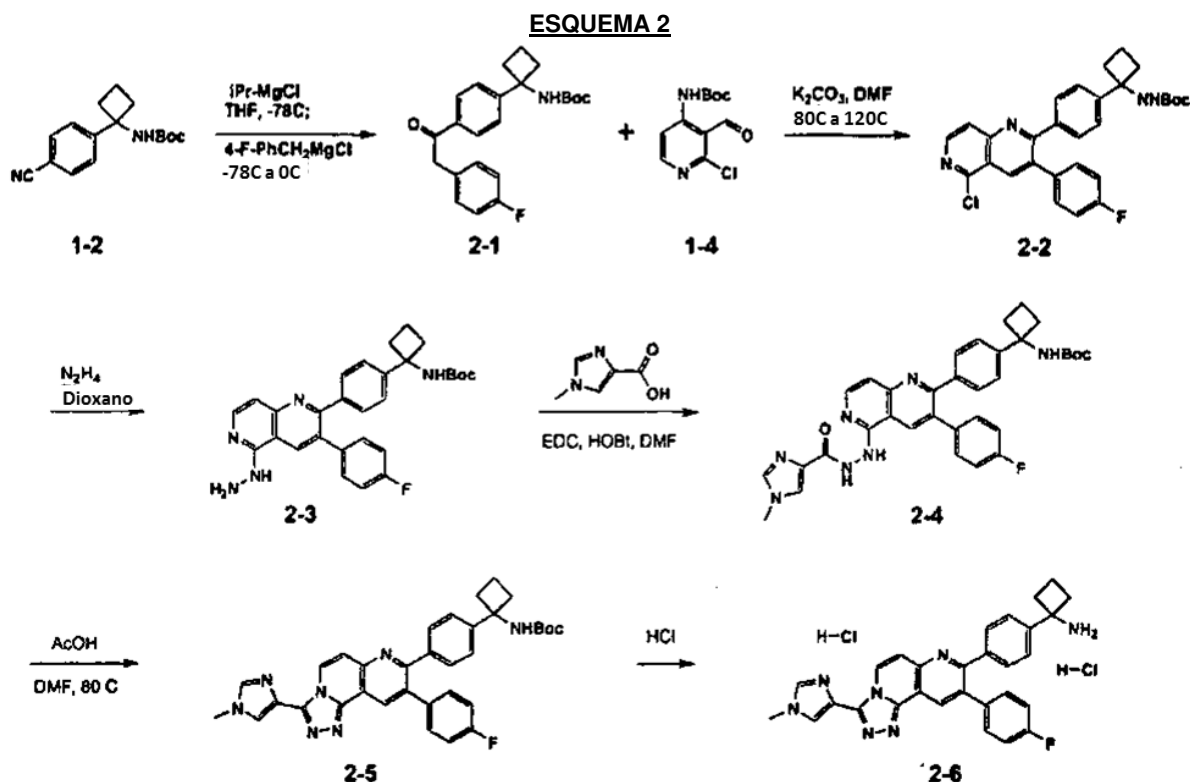
{1-[4-(3-ciclopropil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]ciclobutil}carbamato de *tert*-butilo (1-6g)

A un matraz de fondo redondo se añadió EDC (535 mg, 2,79 mmol), HOBT (377 mg, 2,79 mmol), DCM anhidro (17,5 ml), NMP anhidro (2,5 ml), y ácido ciclopropanocarboxílico (248 mg, 5,40 mmol). A continuación la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. A continuación se añadió {1-[4-(5-hidrazino-3-fenil-1,6-naftiridin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de *tert*-butilo (1-6) (1,221 g, 2,54 mmol). A continuación se permitió que la mezcla de reacción se agitara durante la noche (18 horas) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió ácido acético (2,178 ml, 38,0 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en un baño de aceite caliente a 80 °C durante 2 horas. Se permitió que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente y se añadió acetato de etilo y la mezcla se lavó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio, agua y salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtraron, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con 90 % de EtOAc/DCM (isocrático). Se combinaron las fracciones adecuadas y el disolvente se eliminó a vacío para dar el {1-[4-(3-ciclopropil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]ciclobutil}carbamato de *tert*-butilo (1-6g) como un sólido de color rosa. HRMS (M+H)<sup>+</sup>: observado = 532,2729, calculado = 532,2707.

Clorhidrato de 1-[4-(3-ciclopropil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]ciclobutanamina (1-23)

A una disolución del {1-[4-(3-ciclopropil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]ciclobutil}carbamato de *tert*-butilo (MJK-9) (899,4 mg, 18,26 mmol) en MeOH (5 ml) y DCM (15 ml) se añadió una disolución de HCl 4 N en EtOAc (4,23 ml, 16,92 mmol). Se permitió que la mezcla de reacción precintada se agitara a temperatura ambiente. Después 18 horas la mezcla de reacción se filtró para dar el clorhidrato de 1-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]ciclobutanamina (1-23) como un sólido de color amarillo. HRMS (M+H)<sup>+</sup>: observado = 432,2186, calculado = 432,2183.

25

{1-[4-(4-fluorofenilacetil)fenil]ciclobutil}carbamato de *tert*-butilo (2-1)

Se preparó el compuesto {1-[4-(4-fluorofenilacetil)fenil]ciclobutil}carbamato de *tert*-butilo (2-1) a partir del bromuro de 4-fluorobencilmagnesio de una manera similar a 1-3; MS [M+H]<sup>+</sup> = 327,2.

{1-[4-(5-cloro-3-(4-fluorofenil)-1,6-naftiridin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de *tert*-butilo (2-2)

Se preparó el compuesto {1-[4-(5-cloro-3-(4-fluorofenil)-1,6-naftiridin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de *tert* butilo (2-2) de una manera similar a 1-5; MS [M+H]<sup>+</sup> = 504,2.

40

{1-[4-(5-hidrazino-3-(4-fluorofenil)-1,6-naftiridin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de *tert*-butilo (2-3)

Se preparó el compuesto {1-[4-(5-cloro-3-(4-fluorofenil)-1,6-naftiridin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de *tert* butilo (2-3) de una manera similar a 1-6; MS [M+H]<sup>+</sup> = 500,3.

5

{1-[4-(5-{2-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)carbonil]hidrazino}-3-(4-fluorofenil)-1,6-naftiridin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de *tert*-butilo (2-4)

Se preparó el compuesto {1-[4-(5-{2-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)carbonil]hidrazino}-3-(4-fluorofenil)-1,6-naftiridin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de *tert*-butilo (2-4) se preparó de una manera similar a 1-7; MS [M+H]<sup>+</sup> = 608,4.

10

(1-[4-[3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-(4-fluorofenil)]1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1-1,6-naftiridin-8-il]fenil}ciclobutil}carbamato de *tert*-butilo (2-5)

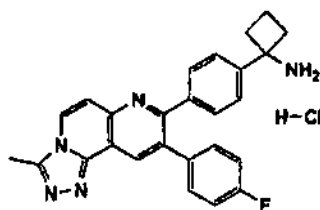
Se preparó el compuesto (1-[4-[3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-(4-fluorofenil)]1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}ciclobutil}carbamato de *tert*-butilo (2-5) se preparó de una manera similar a 1-8; MS [M+H]<sup>+</sup> = 590,4.

15

Diclorhidrato de 1-[4-[3-(1-metil-1H-imidazol 4-il)-9-(4-fluorofenil)]1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1-1,6-naftiridin-8-il]fenil}ciclobutanamina (2-6)

20

Se preparó el compuesto diclorhidrato de 1-[4-[3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-(4-fluorofenil)]1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}ciclobutanamina (2-6) se preparó de una manera similar a 1-9; MS [M+H]<sup>+</sup> = 490,3.

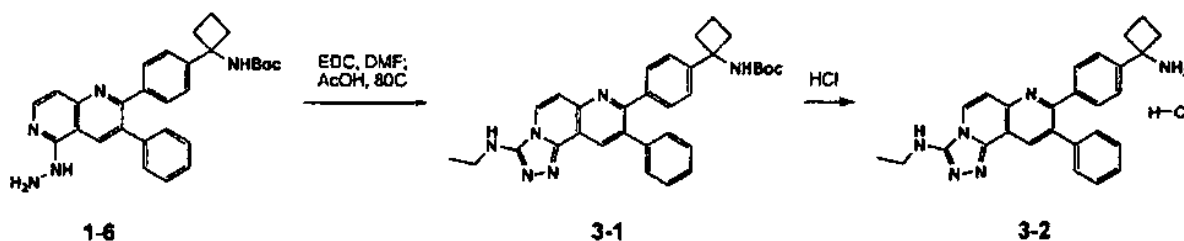
Compuesto 2-7

25

Diclorhidrato de 1-[4-[3-(1-metil-1H-imidazol 4-il)-9-(4-fluorofenil)]1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1-1,6-naftiridin-8-il]fenil}ciclobutanamina (2-7)

Se preparó el compuesto 2-7 de una manera similar a la del Ejemplo 2-6; MS [M+H]<sup>+</sup> = 424,2.

30

ESQUEMA 3(1-[4-[3-(etilamino)-9-fenil]1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1-1,6-naftiridin-8-il]fenil}ciclobutil}carbamato de *tert*-butilo (3-1)

A un vial de microondas se añadió el {1-[4-(5-hidrazino-3-fenil)-1,6-naftiridin-2-il]fenil}ciclobutil}carbamato (1-6) (51,2 mg, 0,106 mmol), EDC (102 mg, 0,532 mmol) y DMF (0,6 ml). La mezcla de reacción se calentó bajo irradiación de microondas durante 5 minutos a 80 °C (absorción alta). Se añadió ácido acético (0,5 ml) y la mezcla de reacción se calentó bajo irradiación de microondas durante 5 minutos a 80 °C (absorción alta). El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en fase inversa (Sunfire C18) eluyendo con un gradiente de 5 a 95 % de acetonitrilo / 0,1 % de TFA / agua). Las fracciones adecuadas se pusieron en forma de base libre suspendiéndolas en acetato de etilo, se lavó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio, seguido por agua, salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron a vacío para dar el (1-[4-[3-(etilamino)-9-fenil]1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}ciclobutil}carbamato de *tert*-butilo (3-1) como un sólido blanquecino. HRMS (M+H)<sup>+</sup>: observado = 535,2800, calculado = 535,2816.

40

45

Diclorhidrato de 1-[4-[3-(etilamino)-9-fenil]1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1-1,6-naftiridin-8-il]fenil}ciclobutanamina (3-2)

A una disolución de 3-1 (108 mg, 0,202 mmol) en MeOH (2 ml) y DCM (5 ml) se añadió una disolución de HCl 4 N en EtOAc (5 ml, 20 mmol). Se permitió que la mezcla de reacción protegida se agitara a temperatura ambiente. Después

50

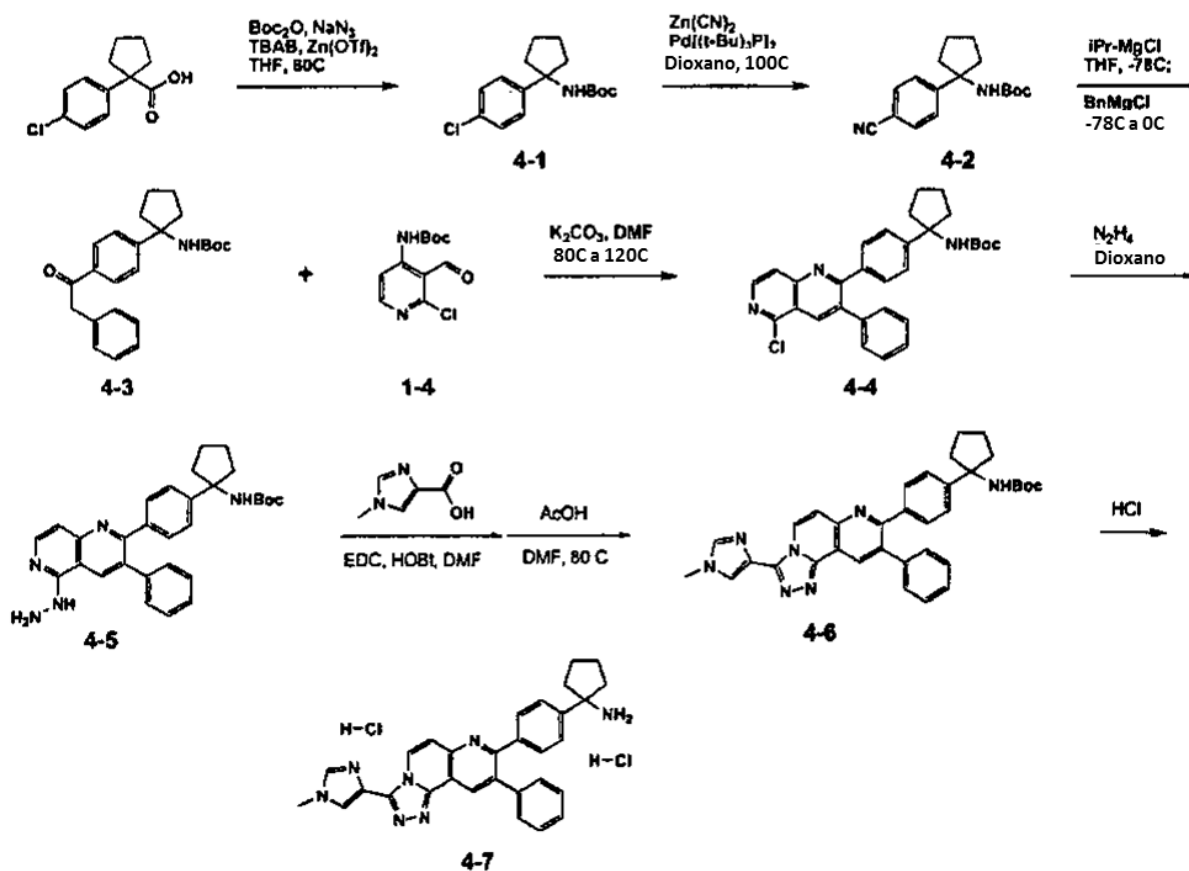


de 4 horas, la mezcla de reacción se concentró a vacío para dar el diclorhidrato de 1-{4-[3-(etilamino)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}ciclobutanamina (**3-2**) como un sólido de color amarillo. HRMS (M+H)<sup>+</sup>: observado = 435,2302, calculado = 435,2292.

5 Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar a la del Ejemplo 3-2:

Comp	Estructura	HRMS m/z (M+H) <sup>+</sup> calculado	HRMS m/z (M+H) <sup>+</sup> observado
3-3		535,3054	535,3028
3-4		489,2761	489,2797
3-5		463,2605	463,2589
3-6		492,2870	492,2888

## ESQUEMA 4



5

1-(4-clorofenil)ciclopentil]carbamato de *tert*-butilo (4-1)

Se preparó el compuesto 4-1 de una manera similar a la de 1-1; HRMS  $(\text{M}+\text{Na})^+$ : observado = 318,1233, calculado = 318,1231.

10

1-(4-cianopentil)ciclopentil]carbamato de *tert*-butilo (4-2)

Se preparó el compuesto 4-2 de una manera similar a la de 1-2; MS  $(\text{M}-55)$ : observado = 231,2.

15

{1-[4-(fenilacetil)fenil]ciclopentil} carbamato de *tert*-butilo (4-3)

Se preparó el compuesto 4-3 de una manera similar a la de 1-3; MS  $[\text{M}+\text{H}]^+$  = 380,2.

20

{1-[4-(5-cloro-3-fenil-1,6-naftiridin-2-il)fenil]ciclopentil} carbamato de *tert*-butilo (4-4)

Se preparó el compuesto 4-4 de una manera similar a la de 1-5; HRMS  $(\text{M}+\text{H})^+$ : observado = 500,2082, calculado = 500,2100.

25

{1-[4-(5-hidrazino-3-fenil-1,6-naftiridin-2-il)fenil]ciclopentil} carbamato de *tert*-butilo (4-5)

Se preparó el compuesto 4-5 de una manera similar a la de 1-6; HRMS  $(\text{M}+\text{H})^+$ : observado = 496,2702, calculado = 496,2707.

30

(1-(4-[3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil)ciclopentil) carbamato de *tert*-butilo (4-6)

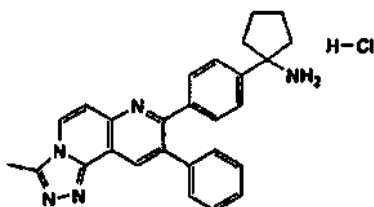
Se preparó el compuesto 4-6 de una manera similar a la de 1-8; HRMS  $(\text{M}+\text{H})^+$ : observado = 586,2910, calculado = 586,2925.

35

Diclorhidrato de 1-{4-[3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}ciclopentanamina (1-9)

5 Se preparó el compuesto 4-7 de una manera similar a la de 1-9; HRMS (M+H)<sup>+</sup>: observado = 486,2401, calculado = 486,239.

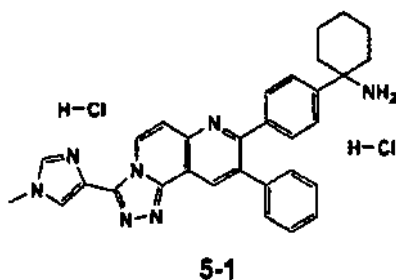
Compuesto 4-8



10 Clorhidrato de 1-{4-[3-metil-9-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}ciclopentanamina (4-8)

15 Se preparó el compuesto 4-8 de una manera similar a la del Ejemplo 4-7; HRMS (M+H)<sup>+</sup>: observado = 420,2176, calculado = 420,2183.

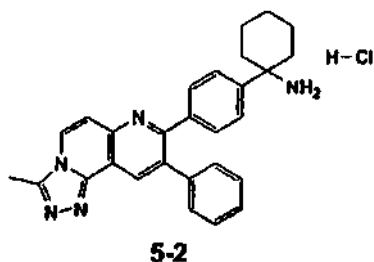
Compuesto 5-1



20 Diclorhidrato de 1-{4-[3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}ciclohexanamina (5-1)

25 Se preparó el compuesto 5-1 de una manera similar a la de 1-9 a partir del ácido 1-(4-clorofenil)ciclohexanocarboxílico; MS (M+H)<sup>+</sup>: observado = 502, calculado = 502.

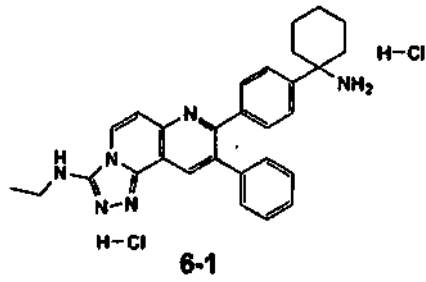
Compuesto 5-2



30 Clorhidrato de 1-{4-[3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}ciclohexanamina (5-2)

Se preparó el compuesto 5-2 de una manera similar a la del Ejemplo 5-1; MS (M+H)<sup>+</sup>: observado = 435, calculado = 435.

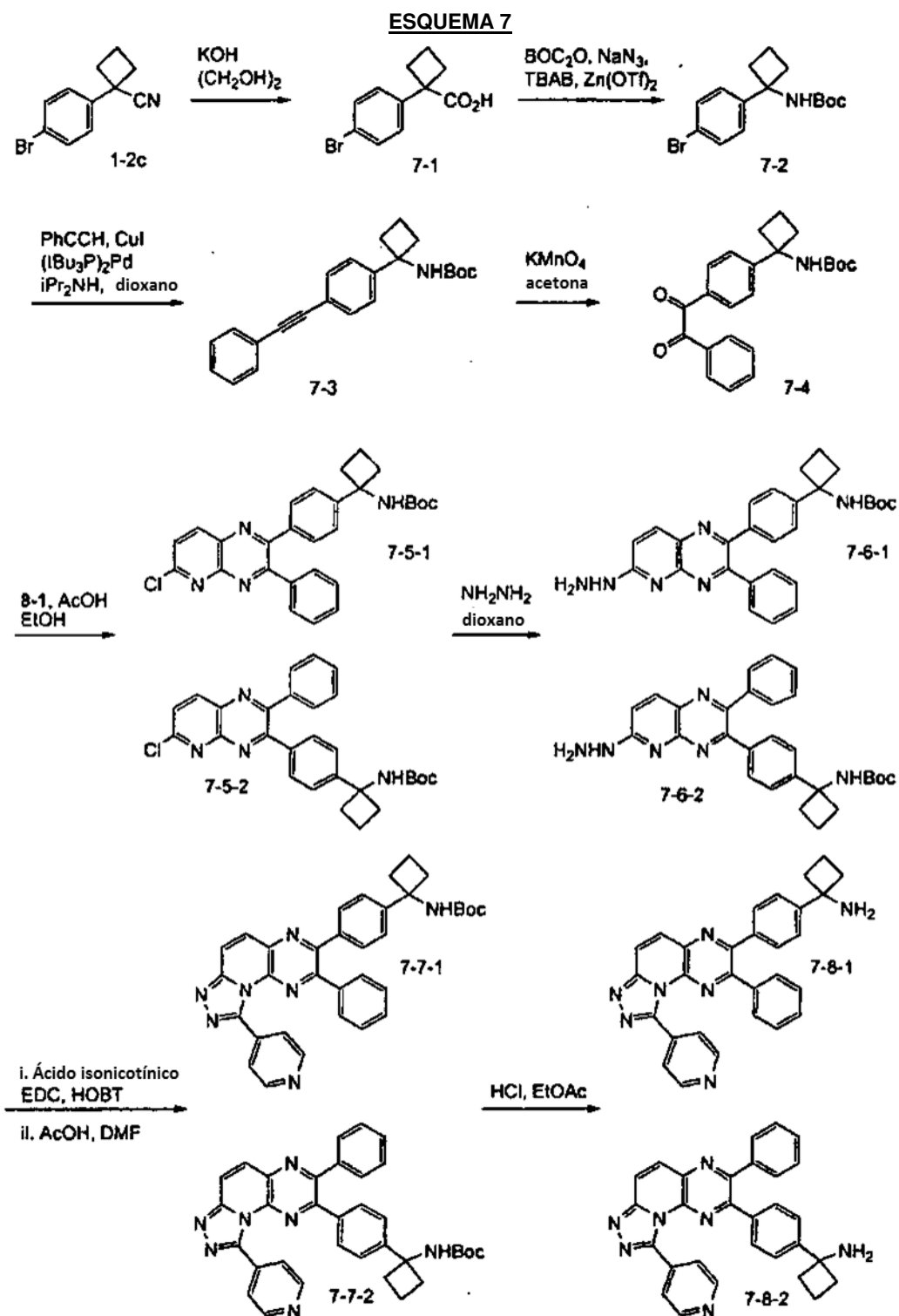
Compuesto 6-1



- 5 Diclorhidrato de 8-[4-(1-aminociclohexil)fenil]-N-etil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-amina (6-1)

Se preparó el compuesto 6-1 de una manera similar a la del Ejemplo 3-2; MS (M+H)<sup>+</sup>: observado = 465, calculado = 465.

10



5 Ácido 1-(4-bromofenil)ciclobutanocarboxílico (7-1)

1-(4-bromofenil)ciclobutanocarbonitrilo (1-2c, 12,04 g, 51,0 mmol), hidróxido potásico (11,44 g, 204 mmol) y etilenglicol (50 ml, 897 mmol) se calentaron a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, a continuación se diluyó con EtOAc y agua. Se acidificó la capa acuosa con HCl 1 M, a continuación se extrajo en EtOAc.

10 La capa orgánica se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró *a vacio* para obtener 7-1 como un aceite castaño.

[1-(4-bromofenil)ciclobutil]carbamato de *terc*-butilo (7-2)

5 Ácido 1-(4-bromofenil)ciclobutanocarboxílico (7-1, 10,89 g, 42,7 mmol), anhídrido de Boc (10,90 ml, 47,0 mmol), azida  
sódica (9,71 g, 149 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (2,048 ml, 6,40 mmol) y trifluorometanosulfonato de cinc  
10 (0,155 g, 0,427 mmol) se agitaron en THF (100 ml) a 60 ° durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura  
ambiente y se añadieron EtOAc y una disolución saturada acuosa de bicarbonato de sodio a la mezcla. La suspensión  
se filtró a través de una placa de vidrio fritado y el filtrado se extrajo con EtOAc, lavando con agua y salmuera. La capa  
orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se redujo a *vacío* para obtener un aceite castaño. El producto bruto se purificó  
mediante cromatografía instantánea en fase normal eluyendo con 5-15 % de EtOAc/Hex para dar 7-2 como un sólido  
de color blanco.

{1-[4-(feniletinil)fenil]ciclobutil}carbamato de *terc*-butilo (7-3)

15 Se disolvieron yoduro de cobre(I) (0,092 g, 0,481 mmol) y bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio(0) (0,369 g, 0,722 mmol) en  
1,4-Dioxano (4 ml) y se evacuaron y volvieron a cargar con nitrógeno. Se añadió gota a gota mediante jeringuilla una  
disolución de diisopropilamina (16,23 ml, 116 mmol), [1-(4-bromofenil)ciclobutil]carbamato de *terc*-butilo (7-2, 7,85 g,  
24,06 mmol) y fenilacetileno (12,68 ml, 116 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche comprobando  
mediante LCMS el consumo completo de material de partida. A continuación se añadió EtOAc y la mezcla se filtró a  
20 través de sílice, enjuagando con EtOAc. El filtrado se redujo a *vacío* y el residuo se purificó mediante cromatografía  
instantánea en fase normal eluyendo con 50-100 % de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hex para dar 7-3 como un aceite de color marrón. MS  
(M+H)<sup>+</sup>: observado = 348,1, calculado = 348,2.

(1-[4-[oxo(fenil)acetil]fenil]ciclobutil)carbamato de *terc*-butilo (7-4)

25 A una disolución de [1-(4-feniletinil)fenil]ciclobutil}carbamato de *terc*-butilo (7-3, 6,65 g, 19,14 mmol) en acetona  
anhidra (38,3 ml) se añadió KMnO<sub>4</sub> (12,10 g, 77 mmol). Se calentó la mezcla de reacción hasta 35 °C durante 2 horas.  
La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron EtOAc y agua a la mezcla. La suspensión se  
filtró a través de una placa de vidrio fritado y el filtrado se extrajo en EtOAc, lavando con agua y salmuera. La capa  
orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se redujo a *vacío* para obtener 7-4 como un aceite de color castaño.

30 {1-[4-(6-cloro-3-fenilpirido[2,3-*b*]pirazin-2-il)fenil]ciclobutil}metilcarbamato de *terc*-butilo (7-5-1) y  
{1-[4-(6-cloro-2-fenilpirido[2,3-*b*]pirazin-3-il)fenil]ciclobutil}carbamato de *terc*-butilo (7-5-2)

35 A una disolución de 6-cloropiridina-2,3-diamina (8-1, 1,706 g, 11,89 mmol) y  
(1-[4-[oxo(fenil)acetil]fenil]ciclobutil)carbamato de *terc*-butilo (7-4, 4,51 g, 11,89 mmol) en etanol (50 ml) se añadió  
ácido acético (40 ml, 699 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 45 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta  
temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con disolución saturada acuosa de bicarbonato de sodio, agua y  
salmuera. La capa orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se *redujo a vacío*. El aceite bruto residual se purificó  
mediante cromatografía instantánea en fase normal eluyendo con 7-50 % de EtOAc/Hex para dar una mezcla de 7-5-1  
40 y 7-5-2. MS (M+H)<sup>+</sup>: observado = 487,1, calculado = 487,2.

{1-[4-(6-hidrazino-3-fenilpirido[2,3-*b*]pirazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de *terc*-butilo (7-6-1) y  
{1-[4-(6-hidrazino-2-fenilpirido[2,3-*b*]pirazin-3-il)fenil]ciclobutil}carbamato de *terc*-butilo (7-6-2)

45 {1-[4-(6-cloro-3-fenilpirido[2,3-*b*]pirazin-2-il)fenil]ciclobutil}metilcarbamato de *terc*-butilo (7-5-1) y  
{1-[4-(6-cloro-2-fenilpirido[2,3-*b*]pirazin-3-il)fenil]ciclobutil}carbamato de *terc*-butilo (7-5-2) (1,97 g, 4,05 mmol) e  
hidrazina (2,54 ml, 81 mmol) se disolvieron en dioxano (10 ml), y a continuación se calentó a temperatura de reflujo  
durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con  
disolución saturada acuosa de bicarbonato de sodio, agua y salmuera. La capa orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró  
50 y se redujo a *vacío*. El aceite residual se purificó mediante cromatografía instantánea en fase normal eluyendo con  
5-50 % de MeOH/ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para dar una mezcla de (7-6-1) y (7-6-2) como un sólido de color marrón. MS (M+H)<sup>+</sup>:  
observado = 483,1, calculado = 483,2.

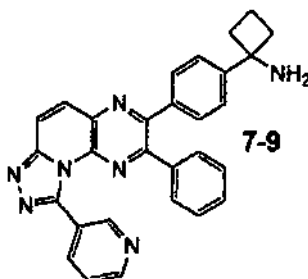
55 {1-[4-(2-fenil-9-piridin-4-il[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pirido[2,3-*b*]pirazin-3-il)fenil]ciclobutil}carbamato de *terc*-butilo (7-7-1)  
y {1-[4-(3-fenil-9-piridin-4-il[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pirido[2,3-*b*]pirazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de *terc*-butilo  
(7-7-2)

60 Una mezcla de {1-[4-(6-hidrazino-3-fenilpirido[2,3-*b*]pirazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de *terc*-butilo (7-6-1) y  
{1-[4-(6-hidrazino-2-fenilpirido[2,3-*b*]pirazin-3-il)fenil]ciclobutil}carbamato de *terc*-butilo (7-6-2) (921 mg, 1,912 mmol),  
ácido isonicotínico (1,91 mmol), EDC (403 mg, 2,104 mmol) y HOBt (322 mg, 2,104 mmol) se disolvieron en DMF (4  
ml) y se irradiaron con microondas durante 15 minutos a 100 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura  
ambiente y se extrajo en EtOAc, lavando con disolución saturada de bicarbonato de sodio, agua y salmuera. La capa  
orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se *redujo a vacío*. El intermedio bruto se disolvió en AcOH (5 ml, 52,4 mmol) y  
DMF (1 ml) y se irradió con microondas durante 15 minutos a 100 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura  
65 ambiente y se redujo a *vacío* para dar una mezcla de (7-7-1) y (7-7-2). MS (M+H)<sup>+</sup>: observado = 570,2, Calculado =  
570,3.

3-[4-(1-amoniociclobutil)fenil]-2-fenil-9-piridin-4-il[1,2,4]triazolo [4',3':1,6]pirido[2,3-*b*]pirazin-8-ium bis(trifluoroacetato) (**7-8-1**) y 2-[4-(1-amoniociclobutil)fenil]-3-fenil-9-piridin-4-il[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pirido[2,3-*b*]pirazin-8-ium bis(trifluoroacetato) (**7-8-2**)

- 5 Una mezcla de {1-[4-(2-fenil-9-piridin-4-il[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pirido[2,3-*b*]pirazin-3-il)fenil]ciclobutil}carbamato de *terc*-butilo (**7-7-1**) y {1-[4-(3-fenil-9-piridin-4-il[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pirido[2,3-*b*]pirazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de *terc*-butilo (**7-7-2**) (1,091 g, 1,915 mmol) se disolvió en EtOAc. Se añadió HCl/EtOAc saturado (10 ml) y la reacción se protegió durante 1 hora. La disolución se redujo *a vacío* y se purificó mediante cromatografía en fase inversa automatizada (acetonitrilo/agua. gradiente de 0,1 % de TFA) para dar 7-8-1 y 7-8-2. MS (M+H)<sup>+</sup>: observado =470,1, calculado = 470,2.

#### Compuesto 7-9

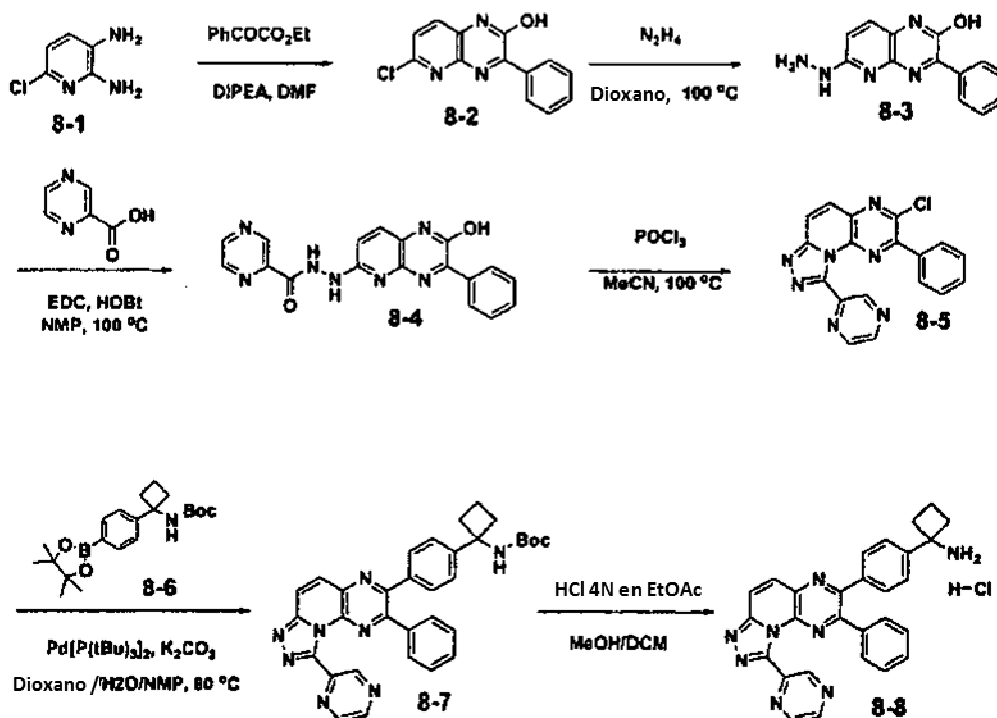


- 15 1-[4-(2-fenil-9-piridin-3-il[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pirido[2,3-*b*]pirazin-3-il)fenil]ciclobutanamina (**7-9**)

Se preparó el compuesto 7-9 de una manera similar a la del Ejemplo 7-8-1, MS (M+H)<sup>+</sup>: observado =470,0, calculado = 470,2.

20

#### ESQUEMA 8



- 25 Clorhidrato 1-[4-(2-Fenil-9-pirazin-2-il[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pirido[2,3-fo]pirazin-3-il)fenil]ciclobutanamina (**8-8**)  
6-Cloro-3-fenilpirido[2,3-*b*]pirazin-2-ol (**8-2**)

A una disolución agitada de 6-cloropiridina-2,3-diamina (8-1, Oguchi. et. al. J. Med. Chem. (2000), 43, 3052-3066; 15 g, 105 mmol) en DMF (53 ml) se añadió oxo(fenil)acetato de etilo (23 ml, 160 mmol) y DIPEA (37 ml, 210 mmol). Después de 72 horas la reacción se concentró hasta sequedad El material resultante se suspendió en acetato de etilo / agua y se filtró para dar 8-2 como un sólido La fase orgánica se lavó con agua, NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La mezcla bruta se suspendió en DCM (200 ml) y se filtró para dar otro lote de

30

8-2 como un sólido. MS calculado: 257,7; observado: 258,0.

6-Hidrazino-3-fenilpirido[2,3-*b*]pirazin-2-ol (8-3)

- 5 Se añadió a un matraz 6-cloro-3-fenilpirido[2,3-*b*]pirazin-2-ol (**8-2**, 3,41 g, 13,23 mmol), hidrazina anhidra (5,0 ml, 159 mmol) y finalmente 1,4-dioxano (60 ml). La mezcla de reacción agitada se calentó a continuación a 100 °C en un baño de aceite caliente unido a un condensador a reflujo refrigerado con aire en una atmósfera de nitrógeno. Tras la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, suspendida en acetato de etilo y se lavó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio, seguido por agua, a continuación salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró *a vacío* para dar 8-3 como una espuma de color naranja/castaño. HRMS (M+H)<sup>+</sup>: observado = 254,1041, calculado = 254,1037.

N'-(2-Hidroxi-3-fenilpirido[2,3-*b*]pirazin-6-il)pirazin-2-carbohidrazida (8-4)

- 15 Se añadió a un vial de microondas 6-hidrazino-3-fenilpirido[2,3-*b*]pirazin-2-ol (**8-4**, 1,0 g, 3,95 mmol), EDC (0,757 g, 3,95 mmol), HOBT (0,534 g, 3,95 mmol), ácido pirazin-2-carboxílico (0,490 g, 3,95 mmol), y finalmente NMP (15 ml). A continuación, se calentó la mezcla de reacción a 100 °C con irradiación de microondas durante 5 minutos. A continuación se permitió que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente y se suspendió en acetato de etilo y se lavó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio, La suspensión se filtró y el sólido se lavó con agua seguido por dietil éter. El residuo se secó *a vacío* para dar 8-4 como un sólido de color marrón. HRMS (M+H)<sup>+</sup>: observado = 360,1217, calculado = 360,1204.

3-Cloro-2-fenil-9-pirazin-2-il[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pirido[2,3-*b*]pirazina (8-5)

- 25 A un vial de microondas se añadió N'-(2-hidroxi-3-fenilpirido[2,3-*b*]pirazin-6-il)pirazin-2-carbohidrazida. (**8-4**, 0,412 g, 1,147 mmol), MeCN (5,0 ml), y finalmente oxiclورو de fósforo (0,687 ml, 7,37 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 100 °C en un baño de aceite caliente (protegido) durante la noche. A continuación, se permitió enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con MeCN y se concentró a vacío. A continuación se suspendió el residuo resultante en acetato de etilo, se lavó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio, seguido por agua, después salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron *a vacío* para dar 8-5 un sólido de color marrón. HRMS (M+H)<sup>+</sup>: observado = 360,0773, calculado = 360,0759.

{1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de *terc*-butilo (8-6)

- 35 A una mezcla de [1-(4-clorofenil)ciclobutil]carbamato de *terc*-butilo (**1-1**, 2 g, 7 mmol) y Pd(PBu<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0,1 g, 0,2 mmol), KOAc (1 g, 10,6 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (2 g, 8,5 mmol) en 1,4-dioxano (51 ml) se agitó a 80 °C durante 46 h. La mezcla de reacción se enfrió y filtró y el filtrado se concentró a vacío y se repartió entre EtOAc y una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La capa orgánica se lavó con agua y a continuación con salmuera, se separó y se secó con MgSO<sub>4</sub>, Tras la eliminación del disolvente, el residuo se disolvió en una cantidad limitada de DMSO y se purificó mediante cromatografía instantánea en gel de sílice (100 % de hexano a 90 % de hexano/10 % de EtOAc) para dar 8-6 como un sólido de color blanco. MS (M+H)<sup>+</sup>: observado = 374,3, calculado = 374,3.

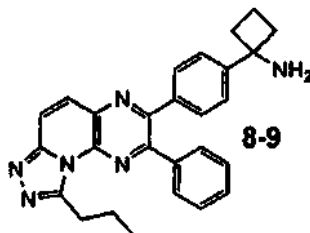
{1-[4-(2-fenil-9-pirazin-2-il[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pirido[2,3-*b*]pirazin-3-il)fenil]ciclobutil}carbamato de *terc*-butilo (8-7)

- 45 A un vial de microondas se añadió 3-cloro-2-fenil-9-pirazin-2-il[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pirido[2,3-*b*]pirazina (**8-5**, 0,151 g, 0,421 mmol), {1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de *terc*-butilo (**8-6**) 0,236 g, 0,631 mmol), carbonato potásico (0,174 g, 1,262 mmol), bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (0) (21,51 mg, 0,042 mmol), agua (0,2 ml), NMP (0,2 ml), y 1,4 Dioxano (0,8 ml). A continuación, se calentó la mezcla de reacción a 80 °C con irradiación de microondas durante 10 minutos. A continuación, se permitió enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con NMP/MeOH, y se filtró a través de un filtro de jeringa. A continuación, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (Sunfire C18) eluyendo con un gradiente de 5 a 100 % de acetonitrilo (0,1 % de TFA / agua). A continuación, las fracciones adecuadas se concentraron a vacío para dar 8-7 como un sólido de color verde. HRMS (M+H)<sup>+</sup>: observado = 571,2591, calculado = 571,2565.

- 55 Clorhidrato de 1-[4-(2-fenil-9-pirazin-2-il[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pirido[2,3-*b*]pirazin-3-il)fenil]ciclobutanamina (**8-8**)

Se añadió una disolución 4 N de HCl en EtOAc (10 ml, 40 mmol) a una disolución agitada {1-[4-(2-fenil-9-pirazin-2-il[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pirido[2,3-*b*]pirazin-3-il)fenil]ciclobutil}carbamato de *terc*-butilo (**8-7**, 0,110 g, 0,193 mmol) en MeOH (2 ml) y DCM (2 ml). después de 4 horas, la mezcla de reacción se concentró *a vacío* para dar el clorhidrato de 1-[4-(2-fenil-9-pirazin-2-il[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pirido[2,3-*b*]pirazin-3-il)fenil]ciclobutanamina (**8-8**) como un sólido de color naranja/castaño. HRMS (M+H)<sup>+</sup>: observado = 471,2076, calculado = 471,2040.

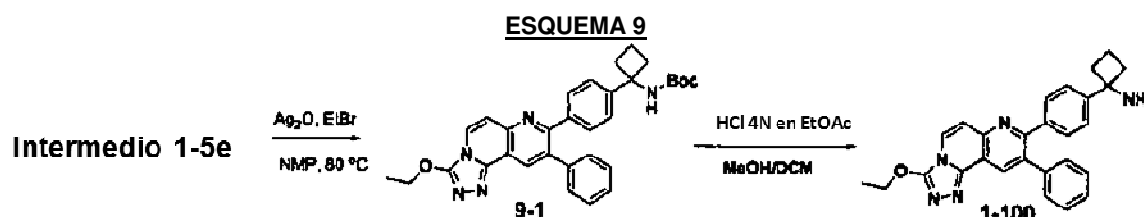


Compuesto 8-9

5 1-[4-(2-phenyl-9-propil[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pirido[2,3-*b*]pirazin-3-il)fenil]ciclobutanamina (**8-9**)

Se preparó el compuesto 8-9 de una manera similar a la del Ejemplo 8-8. MS (M+H)<sup>+</sup>: observado = 435,2276, calculado = 435,2292.

10



15 {1-[4-(3-etoxi-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]ciclobutil}carbamato de *tert*-butilo (**9-1**)

15

A un vial de microondas se añadió {1-[4-(3-hidroxi-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-ir)fenil]ciclobutil}carbamato de *tert*-butilo(1-5e) (113 mg, 0,223 mmol), óxido de plata (310 mg, 1,336 mmol), bromoetano (0,062 ml, 0,826 mmol) y finalmente NMP (1 ml). A continuación, se calentó la mezcla de reacción a 80 °C con irradiación de microondas durante 10 minutos. Tras la finalización, la mezcla de reacción se filtró y a continuación, la cromatografía en columna en fase inversa purificada (Sunfire C18) eluyendo con un gradiente de 20 a 100 % de acetonitrilo / (0,1 % de TFA / agua). A continuación se combinaron las fracciones adecuadas, se suspendieron en acetato de etilo, se lavaron con una disolución saturada de bicarbonato de sodio, agua y salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío para dar el {1-[4-(3-etoxi-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]ciclobutil}carbamato de *tert*-butilo(**9-1**) como un sólido de color castaño. MS (M+H)<sup>+</sup>: observado =536,4. calculado = 536,64.

20

25

1-[4-(3-etoxi-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]ciclobutanamina (**1-1**)

{1-[4-(3-etoxi-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]ciclobutil}carbamato de *tert*-Butilo (**9-1**) (0,775 g, 0,133 mmol) se disolvió en MeOH (2 ml) y DCM (2 ml), y se añadió una disolución de HCl 4 N en EtOAc (10 ml, 40 mmol). A continuación se permitió que la mezcla de reacción se agitara a temperatura ambiente, se protegió pero no en atmósfera de nitrógeno. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (Sunfire C18) eluyendo con un gradiente de 5 a 95 % de acetonitrilo / (0,1 % de TFA / agua). A continuación se combinaron las fracciones adecuadas, se suspendieron en acetato de etilo, se lavaron con una disolución saturada de bicarbonato de sodio, agua y salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío para dar la 1-[4-(3-etoxi-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]ciclobutanamina (**1-1**) como un sólido blanquecino. HRMS (M+H)<sup>+</sup>: observado = 436,215, calculado = 436,2132.

30

35

40 **EJEMPLO 1**

Clonación de las isoformas de Akt y APH-Akt1 humanas

El vector pS2neo (depositado en la ATCC el 3 de abril de 2001 como ATCC PTA-3253) se ha preparado de la siguiente forma: El vector pRmHA3 (preparado como se describe en Nucl. Acid Res., 16:1043-1061 (1988)) se cortó con BglIII y se aisló un fragmento de 2734 pb. El vector pUCHsneo (preparado como se describe en EMBO J. 4:167-171 (1985)) se cortó también con BglIII y se aisló una banda de 4029 pb. Estos dos fragmentos aislados se ligaron entre sí para generar un vector denominado pS2neo-1. Este plásmido contiene un enlazador polv entre un promotor de la metalotionina y un sitio de adición de la alcohol deshidrogenasa polv A. Es también un gen de resistencia para neo impulsado por un promotor de choque térmico. El vector pS2neo-1 se cortó con Psp5II y BsiWI. Se sintetizaron dos oligonucleótidos complementarios y a continuación se hibridaron (CTGCGGCCGC (SEC ID N°: 1) y GTACGCGGCCGCAG (SEC ID N°: 2)). El corte pS2neo-1 y los oligonucleótidos hibridados se ligaron entre sí para generar un segundo vector pS2neo. Además, en esta conversión se añadió un sitio NotI para ayudar en la linealización

45

50

antes de la transfección en células S2.

El gen Akt1 humano se amplificó mediante PCR (Clontech) además de ADNc de bazo humano cd NA (Clontech) utilizando el cebador 5':

- 5 5'CG CG AATT CAGAT CT ACCAT G AG CG ACGT GGCT ATT GTG 3' (SEC ID N°: 3). y el cebador 3':  
 5'CGCTCTAGAGGATCCTCAGGCCGTGCTGCTGGC3' (SEC ID N°: 4). El cebador 5' incluyó un sitio EcoRI y BglII. El  
 cebador 3' incluyó un sitio XbaI y BamHI a fines de clonación. El producto de la PCR resultante se subclonó en  
 pGEM3Z (Promega) como un fragmento EcoRI/Xba I. Con fines de expresión/purificación, se añadió una etiqueta T en  
 la parte intermedia del extremo 5' y del gen Akt1 de longitud completa utilizando el cebador de la PCR:  
 10 5'GTACGATGCTGAACGATATCTTCG 3' (SEC ID N°: 5). El producto de la PCR resultante abarcó un sitio 5' KpnI y un  
 sitio 3' BamHI que se utilizaron para subclonar el fragmento en marco con una etiqueta de biotina que contenía el  
 vector de expresión en células de insectos, pS2neo.

- 15 Para la expresión de un dominio de homología de la pleckstrina (PH) de una versión (Aaa 4-129, que incluye la  
 delección de una porción de la región bisagra de Akt1) eliminada de Akt1. Se llevó a cabo la mutagénesis de delección de  
 la PCR utilizando el gen Akt1 de longitud completa  
 en el vector pS2neo como molde. Se llevó a cabo la PCR en 2 etapas utilizando el solapamiento de los cebadores  
 internos (5'GAATACATGCCGATGGAAAGCGACGGGGCTGAAGAGATGGAGGTG 3' (SEC ID N°: 6), y  
 20 5'CCCCCTCCATCTCTTCAGCCCCGTCGCTTTCCATCGGCATG TATTC 3' (SEC ID N°: 7)) que abarca la delección y  
 los cebadores que flanquean 5' y 3' que abarcan el sitio KpnI y la etiqueta T en la parte intermedia en el extremo 5'. El  
 producto de la PCR se digirió con KpnI y SmaI y se ligó en el vector de corte Akt1 KpnI/SmaI de longitud completa  
 pS2neo, sustituyendo eficazmente el extremo 5' del clon con la versión eliminada.

- 25 Se amplificó el gen Akt3 humano mediante la PCR del ADNc de cerebro de adulto (Clontech) usando el cebador oligo  
 del extremo amino 5' GAATTCAGATCTACCATGAGCGATGTTACCATTGTG 3' (SEC ID N°: 8); y el cebador oligo del  
 extremo carboxi: 5' TCTAGATCTTATTCTCGTCCACTTGCAGAG 3'(SEC ID N°: 9). Estos cebadores incluyeron un  
 sitio 5' EcoRI/BglII y un sitio 3' XbaI/BglII a fines de clonación. El producto de la PCR resultante se clonó en los sitios  
 EcoRI y XbaI de pGEM4Z (Promega). A fines de expresión/purificación, se añadió una etiqueta T en la parte intermedia  
 del extremo 5' del clon Akt3 de longitud completa utilizando el cebador de la PCR:  
 30 5'GGTACCATGGAATACATGCCGATGGAAAGCGATGTTACCATTGTGAAG 3'(SEC ID N°: 10). El producto de la  
 PCR resultante abarcó un sitio 5' KpnI que permitió la clonación en marco con el vector de expresión en células de  
 insecto que contenía la etiqueta de biotina, pS2neo.

- 35 El gen Akt2 humano se amplificó mediante la PCR a partir de ADNc de timo humano (Clontech) utilizando el cebador  
 oligo del extremo amino:  
 5' AAGCTTAGATCTACCATGAATGAGGTGTCTGTC 3' (SEC ID N°: 11); y el cebador oligo del extremo carboxi:  
 5'GAATTCGGATCCTCACTCGCGGATGCTGGC 3' (SEC ID N°: 12). Estos cebadores incluyeron un sitio 5'  
 HindIII/BglII y un sitio 3' EcoRI/BamHI a fines de clonación. El producto resultante de la PCR se subclonó en los sitios  
 HindIII/EcoRI de pGem3Z (Promega). A fines de expresión/purificación, se añadió una etiqueta T en la parte  
 40 intermedia del extremo 5' del Akt2 de longitud completa utilizando el cebador de la PCR:  
 5'GGTACCATGGAATACATGCCGATGGAAAATGAGGTGTCTGTGCATCAAAG3' (SEC ID N°: 13). El producto  
 resultante de la PCR se subclonó en el vector pS2neo tal como se ha descrito anteriormente.

## EJEMPLO 2

- 45 Expresión de las isoformas de Akt y APH-Akt1 humanas

- 50 El ADN que contenía los genes Akt1, Akt2, Akt3 y APH-Akt1 clonados en el vector de expresión pS2neo se purificó y  
 usaron para transfectar células S2 de *Drosophila* S2 (ATCC) mediante el método del fosfato de calcio. Se  
 seleccionaron combinaciones de células resistentes a antibióticos (G418, 500 µg/ml). Las células se expandieron  
 hasta un volumen de 1,0 l (~7,0 x 10<sup>6</sup> / ml), se añadieron biotina y CuSO<sub>4</sub> hasta una concentración final de 50 µM y 50  
 mM respectivamente. Se hicieron crecer las células durante 72 h a 27 °C y se cosecharon mediante centrifugación. La  
 pasta de células se congeló a -70 °C hasta que fue necesaria.

## EJEMPLO 3

### Purificación de las isoformas de Akt y APH-Akt1 humanas

- 60 La pasta de células procedente de un litro de células S2, descritas en el Ejemplo 2. se lisó mediante sonicación con 50  
 ml de CHAPS al 1 % en tampón A: (Tris 50 mM pH 7,4, EDTA 1 mM, EGTA 1 mM, AEBSF 0,2 mM, 10 µg/ml de  
 benzamidina, 5 µg/ml de leupeptina, aprotinina y pepstatina, cada uno de estos, glicerol al 10 % y DTT 1 mM). La  
 fracción soluble se purificó en una columna de flujo rápido de Proteína G Sefarosa (Pharmacia) cargada con 9 mg/ml  
 de anticuerpo monoclonal dirigido contra T de la parte intermedia y se eluyó con 75 µM de péptido EYMPME (SEC ID  
 N°: 14) en tampón A que contenía glicerol al 25 % Las fracciones que contenían Akt/PKB se combinaron y se evaluó la  
 65 pureza de la proteína mediante SDS-PAGE. Se cuantificó la pureza de la proteína utilizando un protocolo Bradford. La  
 proteína purificada se congeló en nitrógeno líquido y se almacenó a -70 °C

Las deleciones del dominio de homología de Akt y de la pleckstrina de Akt purificadas a partir de células S2 requirieron activación. Las deleciones en el dominio de homología de Aky y de la pleckstrina de Akt se activaron (Alessi et al. Current Biology 7:261-269) en una reacción que contenía 10 nM de PDK1 (Upstate Biotechnology, Inc.), vesículas lípidas ( de fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfato 10  $\mu$ M - Metreya, Inc, fosfatidilcolina 100  $\mu$ M y fosfatidilserina 100  $\mu$ M - Avanti Polar lipids, Inc.) y tampón de activación (Tris 50 mM pH 7,4, DTT 1,0 mM, EGTA 0,1 mM, Microcistina 1,0  $\mu$ M-LR, ATP 0,1 mM, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, 333  $\mu$ g/ml de BSA y EDTA 0,1 mM. La disolución se incubó a 22 °C durante 4 horas. Se criocongelaron alícuotas en nitrógeno líquido.

#### EJEMPLO 4

##### Ensayos de la quinasa Akt

Se han ensayado las isoformas de Akt activadas y las construcciones del dominio de homología de la pleckstrina utilizando un sustrato peptídico biotinilado derivado de GSK. Se determinó la extensión de la fosforilación peptídica mediante Fluorescencia Resuelta en Tiempo Homogéneo (HTRF) usando un anticuerpo monoclonal acoplado con un lantánido quelato (Lance) específico del fosfopéptido en combinación con un fluoróforo de alofocianina unido a estreptavidina (SA-APC) que se unirá al resto de biotina en el péptido. Cuando el Lance y APC están próximos (es decir, unidos a la misma molécula de fosfopéptido), tiene lugar una transferencia de energía no radiante desde el Lance al APC, seguido por la emisión de luz desde APC a 665 nm.

Materiales requeridos para el ensayo:

- A. Isozima de Akt activada o construcción eliminada del dominio de homología de la pleckstrina.
- B. Sustrato peptídico de Akt: GSK3 $\alpha$  (S21) Péptido N° 3928 biotina-GGRARTSSFAEPG (SEC ID N°:15), Recursos macromoleculares
- C. Anticuerpo monoclonal dirigido contra fosfo GSK3 $\alpha$  marcado con Lance (Cell Signaling Technology, clon N° 27).
- D. SA-APC (Prozyme N° de catálogo PJ25S lote N° 896067).
- E. Placas de microvaloración de fondo en U Microfluor®B (Dynex Technologies, N° de catálogo 7205).
- F. Analizador de microplacas F. Discovery® HTRF, Packard Instrument Company.
- G. Cóctel inhibidor de la proteasa 100X (PIC): 1 mg/ml de benzamidina, 0,5 mg/ml pepstatina, 0,5 mg/ml de leupeptina, 0,5 mg/ml de aprotinina,
- H. Tampón de ensayo 10X: HEPES 500 mM, pH 7,5, PEG al 1 %, EDTA 1 mM, EGTA 1 mM, BSA al 1 %, O-Glicerol fosfato 20 mM.
- I. Tampón de inactivación rápida: HEPES 50 mM pH 7,3, EDTA 16,6 mM, BSA al 0,1 %, 0,1 % de Triton X-100, anticuerpo monoclonal marcado con Lance 0,17 nM clon N° 27, 0,0067 mg/ml SA-APC
- J. Disolución de trabajo de ATP/MgCl<sub>2</sub>: Tampón de ensayo 1X DTT 1 mM, PIC 1X, KCl 125 mM, glicerol al 5 %, MgCl<sub>2</sub> 25 mM, 375 TM ATP
- K. Disolución de trabajo de la enzima: Tampón de ensayo 1X DTT 1 mM, PIC 1X, glicerol al 5 %, Akt activa. Se seleccionaron las concentraciones finales de enzimas de tal manera que el ensayo fue en un intervalo de respuesta lineal.
- L. Disolución de trabajo del péptido: Tampón de ensayo 1X DTT 1 mM, PIC 1X, glicerol al 5 %, Péptido N° 3928 biotinilado con 2 TM GSK3

Se ensambló la reacción añadiendo 16 TL de la disolución de trabajo de ATP/MgCl<sub>2</sub> a los pocillos adecuados de una placa de microvaloración de 96 pocillos. Se añadió inhibidor o vehículo (1,0 TI) seguido por 10 TI de disolución de trabajo del péptido. La reacción se inició añadiendo 13 TI de la disolución de trabajo de la enzima y mezclando. Se dejó continuar la reacción durante 50 min y a continuación se detuvo mediante la adición de 60 TI de tampón de inactivación rápida HTRF. Las reacciones detenidas se incubaron a temperatura ambiente durante al menos 30 min y a continuación se leyeron en el instrumento Discovery. Procedimiento para el ensayo Flash Plate de la estreptavidina:

##### Etapa 1:

Un 1  $\mu$ l de disolución del compuesto de ensayo en DMSO al 100 % se añadió a 20  $\mu$ l de 2X disolución de sustrato (Péptido GSK3 20  $\mu$ M, ATP 300  $\mu$ M, MgCl<sub>2</sub> 20 mM, 20  $\mu$ Ci / ml de [<sup>33</sup>P] ATP, Tampón de ensayo 1X glicerol al 5 %, DTT 1 mM, PIC 1X, BSA al 0,1 % y KCl 100 mM). Las reacciones de fosforilación se iniciaron añadiendo 19  $\mu$ l de la disolución de la enzima 2X ( Akt/PKB activa 6,4 nM, Tampón de ensayo 1X glicerol al 5 %, DTT 1 mM, PIC 1X y BSA al 0,1 %). A continuación se incubaron las reacciones a temperatura ambiente durante 45 minutos.

##### Etapa 2:

La reacción se desactivó por adición de 170  $\mu$ l de EDTA 125 mM. 200  $\mu$ l de la reacción desactivada se transfirieron a una Flashplate® PLUS de Estreptavidina (NEN Life Sciences, N° de catálogo. SMP103). La placa se incubó durante > 10 minutos a temperatura ambiente en un agitador de placas. Se aspiraron los contenidos de cada pocillo, y los pocillos se enjuagaron 2 veces con 200  $\mu$ l de TBS por pocillo. A continuación los pocillos se lavaron 3 veces durante 5 minutos con 200  $\mu$ l de TBS por pocillo con las placas incubadas a temperatura ambiente en un agitador de plataforma durante las etapas de lavado.

Las placas se cubrieron con una cinta aislante y se contaron utilizando el Packard TopCount con los ajustes adecuados para el recuento de [<sup>33</sup>P] en Flashplates.

Procedimiento para el ensayo de placas con filtro de la estreptavidina:

5

Etapa 1:

Se llevaron a cabo las reacciones enzimáticas que se han descrito en la Etapa 1 del Ensayo Flash Plate de la Estreptavidina.

10

Etapa 2:

La reacción se desactivó por adición de 20 µl de clorhidrato de guanidina 7,5 mM. 50 µl de la reacción inactivada se transfirieron a la placa con filtro de la Estreptavidina (Placa de Captura de Biotina SAM<sup>2</sup>™, Promega, N° de catálogo V7542) y la reacción se incubó sobre el filtro durante 1-2 minutos antes de aplicar el vacío.

15

A continuación la placa se lavó utilizando un manguito de vacío como sigue: 1) 4 x 200 µl/pocillo de NaCl 2M; 2) 6 x 200 µl/pocillo de NaCl 2M con H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> al 1 % 3) 2 x 200 µl/pocillo de diH<sub>2</sub>O; y 4) 2 x 100 µl/pocillo de etanol al 95 %. A continuación las membranas se dejaron secar al aire completamente antes de añadir el reactivo de centelleo.

20

La parte inferior de la placa se precintó con cinta protectora de color blanco, se añadieron 30 µl/pocillo de Microscint 20 (Packard Instruments, N° de catálogo 6013621). La parte superior de la placa se precintó con cinta aislante transparente, y se contaron las placas usando el Packard TopCount con los ajustes adecuados para [<sup>33</sup>P] con el reactivo líquido de centelleo.

25

Procedimiento para el ensayo de placas con filtro de fosfocelulosa:

Etapa 1:

Se llevaron a cabo las reacciones enzimáticas que se han descrito en la Etapa 1 del Ensayo Flash Plate de la Estreptavidina (anterior) utilizando KKGGRARTSSFAEPG (SEC ID N°: 16) como sustrato en lugar de biotina-GGRARTSSFAEPG.

30

Etapa 2:

35

La reacción se desactivó añadiendo 20 µl de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> al 0,75 %. 50 µl de la reacción desactivada se transfirieron a la placa con filtro (UNIFILTER™, Intercambiador Catiónico Fuerte Whatman P81, Placas de 96 Pocillos de Poliestireno Blanco, Polyfiltronics, N° de catálogo 7700-3312) y la reacción se incubó sobre el filtro durante 1-2 minutos antes de aplicar el vacío.

40

A continuación la placa se lavó utilizando un manguito de vacío como sigue: 1) 9 x 200 µl/pocillo de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> al 0,75 % y 2) 2 x 200 µl/pocillo de diH<sub>2</sub>O. La parte inferior de la placa se precintó con cinta protectora de color blanco, a continuación se añadieron 30 µl/pocillo de Microscint 20 La parte superior de la placa se precintó con cinta aislante transparente, y se contaron las placas usando el Packard TopCount con los ajustes adecuados para [<sup>33</sup>P] con el reactivo líquido de centelleo.

45

Ensayo de PKA:

Cada ensayo de PKA individual consta de los siguientes componentes:

50

- A. Tampón de ensayo 5X PKA (Tris 200 mM pH7.5, MgCl<sub>2</sub> 100 mM, 9-mercaptoetanol 5 mM, EDTA 0,5 mM).
- B. Se diluyó disolución madre 50 µM de Kemptide (Sigma) en agua
- C. Se preparó <sup>33</sup>P-ATP diluyendo 1,0 µl de <sup>33</sup>P-ATP [10 mCi/ml] en 200 TI de disolución madre 50 µM de ATP sin marcar
- D. 10 µl de una disolución madre 70 nM de la subunidad catalítica de PKA (UBI N° de catálogo 14-114) diluida en 0,5 mg/ml de BSA
- E. disolución de trabajo de PKA/Kemptide: volúmenes iguales de tampón de ensayo 5X PKA, disolución de kemptide y subunidad catalítica de PKA.

55

La reacción se ensambló en una placa de ensayo de 96 pocillos profundos. Se añadió inhibidor o vehículo (10 TI) seguido por 10 TI de la disolución de <sup>33</sup>P-ATP. Se inició la reacción añadiendo 30 TI de la disolución de trabajo de PKA/Kemptide a cada pocillo. Las reacciones se mezclaron e incubaron a temperatura ambiente durante 20 min. Las reacciones se desactivaron añadiendo 50 TI de EDTA 100 mM y pirofosfato de sodio 100 mM y mezclando.

60

El producto de reacción de la enzima (Kemptide fosforilado) se recogió en placas de 96 pocillos con filtro de fosfocelulosa p81 (Millipore). Para preparar la placa, cada pocillo de la placa con filtro p81 se cargó con ácido fosfórico

65

75 mM. Los pocillos se vaciaron a través del filtro aplicando un vacío a la parte inferior de la placa. Se añadió ácido fosfórico (75 mM, 170 µl) a cada pocillo. Se añadió una alícuota de 30 µl procedente de la reacción de PKA desactivada a los correspondientes pocillos sobre la placa con filtro que contenía el ácido fosfórico. Se atrapó el péptido sobre el filtro tras la aplicación de un vacío y los filtros se lavaron 5 veces con ácido fosfórico 75 mM. Tras el lavado final. Se dejó que los filtros se secaran al aire. Se añadió fluido de centelleo (30 µl) a cada pocillo y se contaron los filtros en un TopCount (Packard).

#### Ensayo de PKC:

10 Cada ensayo de PKC consiste en los siguientes componentes:

- A. Tampón de activación simultánea PKC 10X: EGTA 2,5 mM, CaCl<sub>2</sub> 4 mM
- B. Tampón de activación PKC 5X: 1,6 mg/ml de fosfatidilserina, 0,16 mg/ml de diacilglicerol, Tris 100 mM pH 7,5, 50 mM
- 15 MgCl<sub>2</sub>, S-mercaptoetanol 5 mM,
- C. Se preparó <sup>33</sup>P-ATP diluyendo 1,0 µl de <sup>33</sup>P-ATP [10 mCi/ml] en 100 ml de 100 µM de disolución madre de ATP sin marcar.
- D. Proteína básica de mielina (350 µg/ml, UBI) diluida en agua
- E. PKC (50 ng/ml, UBI N° de catálogo 14-115) diluido en 0,5 mg/ml de BSA
- 20 F. Disolución de trabajo de PKC/proteína Básica de Mileina: Preparada mezclando 5 volúmenes de cada uno de tampón de activación simultánea de PKC y proteína básica de mielina con 10 volúmenes de cada uno de tampón de activación de PKC y PKC.

25 Los ensayos se ensamblaron en placas de ensayo de 96 pocillos profundos. Se añadió inhibidor o vehículo (10 TI) a 5,0 µl de <sup>33</sup>P-ATP. Las reacciones se iniciaron con la adición de disolución de trabajo de PKC/Proteína Básica de Mielina y mezclando. Las reacciones se incubaron a 30 °C durante 20 min. Las reacciones se desactivaron añadiendo 50 TI de EDTA 100 mM y pirofosfato de sodio 100 mM y mezclando. Se recogió la Proteína Básica de Mielina Fosforilada en membranas de PVDF en placas de 96 pocillos con filtro y se cuantificaron mediante recuento por centelleo.

30 Los compuestos de la presente invención descritos en los Esquemas y las Tablas se ensayaron en el ensayo descrito anteriormente y se encontró que tenían una CI<sub>50</sub> de < 50 µM frente a uno o más de Akt1, Akt2 y Akt3.

#### EJEMPLO 5

35 Ensayos basados en células para determinar la inhibición de Akt/PKB

Las células (por ejemplo LnCaP o una línea de células tumorales PTEN<sup>(-/-)</sup> con Akt/PKB activada) se sembraron en placas en placas de 100 mM. Cuando las células tuvieron aproximadamente un 70 a 80 % de confluencia, las células se realimentaron con 5 ml de medio reciente y se añadió el compuesto de ensayo en disolución. los controles incluyeron células sin tratar, células tratadas con vehículo y células tratadas tanto con cualquiera de LY294002 (Sigma) o wortmanina (Sigma) a 20 µM o 200 nM, respectivamente. Las células se incubaron durante 2, 4 o 6 h, y se retiró el medio, las células se lavaron con PBS, se extrajeron raspando y se transfirieron a un tubo de centrífuga. Se aglomeraron y se lavaron de nuevo con PBS. Finalmente, el aglomerado celular se volvió a suspender en tampón de lisis (Tris 20 mM pH 8, NaCl 140 mM, EDTA 2 mM, Triton al 1 %, Pirofosfato de Na 1 mM, S-Glicerol fosfato 10 mM. NaF 10 mM, NaVO<sub>4</sub> 0,5 mM, Microsistina 1 µM, y Cóctel Inhibidor de la Proteasa 1x), colocados en hielo durante 15 minutos y sometidos suavemente a vortización para lisar las células. El lisado se hizo girar en una ultracentrífuga de mesa a 100.000 x g a 4 °C durante 20min. La proteína del sobrenadante se cuantificó mediante un protocolo Bradford normalizado (BioRad) y se almacenó a -70 °C hasta que fue necesario.

50 Las proteínas se inmunoprecipitaron (IP) a partir de lisados clarificados como sigue: Para Akt1/PKBI, los lisados se mezclaron con Santa Cruz sc-7126 (D-17) en NETN (NaCl 100 mM, (Tris 20 mM pH 8,0, EDTA 1 mM, 0,5 % NP-40) y se añadió Proteína A/G Agarosa (Santa Cruz sc-2003). Para Akt2/PKBS, los lisados se mezclaron en NETN con agarosa anti-Akt2 (Upstate Biotechnology N° 16-174) y para Akt3/PKBK, los lisados se mezclaron en NETN con agarosa anti-Akt3 (Upstate Biotechnology N° 16-175). Los IP se incubaron durante la noche a 4 °C, se lavaron y se separaron mediante SDS-PAGE.

60 Se utilizaron transferencias Western para analizar la Akt total, pThr308 Akt1, pSer473 Akt1, y los correspondientes sitios de fosforilación en Akt2 y Akt3, y las dianas corriente abajo de Akt utilizando anticuerpos específicos (Tecnología de Señalización Celular): Anti-Total Akt (N° de cat. 9272), Anti-Phospho Akt Serine 473 (N° de cat. 9271), y Anti-Phospho Akt Threonine 308 (N° de cat. 9275), Tras incubar con el anticuerpo primario adecuado diluido en PBS + leche en polvo desnatada al 0,5 % (NFDM) a 4 °C durante la noche, se lavaron las manchas de las transferencias, se incubaron con anticuerpo secundario etiquetado con peroxidasa de rábano picante (HRP) en PBS + NFDM al 0,5 % durante 1 hora a temperatura ambiente. Se detectaron las proteínas con reactivos ECL (Amersham/Pharmacia Biotech RPN2134).

65

EJEMPLO 6Activación de Akt estimulada por Heregulina

- 5 Células MCF7 (una línea de cáncer de mama humano que es PTEN<sup>+/+</sup>) se sembraron en placas a  $1 \times 10^6$  células por placa de 100 mM. Cuando las células tuvieron 70 - 80 % de confluencia, se realimentaron con 5 ml de medio exento de suero y se incubaron durante la noche. A la mañana siguiente, se añadió el compuesto y las células se incubaron durante 1 - 2 h, tras lo cual se añadió heregulina (para inducir la activación de Akt) durante 30 minutos y se analizaron las células tal como se ha descrito anteriormente.

10

EJEMPLO 7Inhibición del crecimiento tumoral

- 15 Se puede confirmar la eficacia in vivo de un inhibidor del crecimiento de las células cancerosas mediante diversos protocolos bien conocidos en la materia.

- 20 Se inyectaron líneas celulares tumorales humanas que presentaban una desregulación de la ruta de PI3K (tales como LnCaP, PC3, C33a, OVCAR- 3, MDA-MB-468, A2780 o similares) por vía subcutánea en el flanco izquierdo de ratones hembra lampiños de 6-10 semanas de edad (también se utilizaron ratones macho [10-14 semanas de edad] para los xenoinjertos de tumores de próstata [LnCaP y PC3]) (Harlan) en el día 0. Se asignó aleatoriamente un vehículo, compuesto o grupo de tratamiento combinado a los ratones. La administración subcutánea diaria comienza en el día 1 y continúa durante la duración del experimento. Como alternativa, el compuesto inhibidor del ensayo se puede administrar mediante una bomba de infusión continua. El compuesto, la combinación de compuestos o el vehículo se administran en un volumen total de 0,2 ml. Los tumores se cortaron y pesaron cuando todos los animales tratados con vehículo presentaron lesiones de 0,5 - 1,0 cm de diámetro, normalmente 4 a 5,5 semanas después que se inyectaran las células. Se calculó el peso promedio de los tumores en cada grupo de tratamiento para cada línea de células.

25

EJEMPLO 8

30

Ensayos multiplexados de puntos

- 35 Este procedimiento describe un inmunoensayo de tipo sándwich utilizado para detectar múltiples proteínas fosforiladas en el en el mismo pocillo de una placa con un formato de 96 pocillo. Se incubaron lisados celulares en placas de 96 pocillos en los que se colocaron diferentes anticuerpos de captura en puntos espacialmente distintos en el mismo pocillo. Se añadieron anticuerpos policlonales de conejo específicos de fosforilación y se detectó el complejo mediante un anticuerpo dirigido contra inmunoglobulina de conejo marcado con una etiqueta quimioluminiscente.

40

Placas con LNCaP de 96 pocillos +/- compuestos:

40

- 45 Centrifugar en un equipo Beckman J6 a 1200 rpm durante 10 min, aspirar el medio. Añadir 50 µl/pocillo: TBS (Pierce N° 28376-Tris 20 mM pH 7,5, NaCl 150 mM) + Triton X-100 al 1 % + Inhibidores de la proteasa y la fosfatasa. Envolver con una envoltura de plástico, colocar en un congelador a -70 °C hasta que se congelan completamente. Placas multiplexadas en bloque (Meso Scale Discovery, Gaithersburg, MD) con Bloqueante A al 3 % en Tampón de Lavado Tris 1X, 150 µl/pocillo, Cubrir con un sellador de placas, incubar en un agitador Micromix a TA durante 2 h (mínimo). Lavar con RCM 51 1X (TTBS). Congelar las placas de lisados celulares en hielo, añadir 40 µl de lisado/pocillo en placas bloqueadas. Cubrir con un sellador de placas, incubar en un agitador Micromix a 4 °C O/N Lavar con RCM 51 1X. Diluir Anticuerpos secundarios en Bloqueante A al 1 % en tampón de lavado Tris 1X: Anti fosfo AKT (T308), Anti fosfo Tuberina (T1462), solo o en combinación. Añadir 25 µl/pocillo, cubrir con un sellador de placas, incubar en un agitador Micromix a TA durante 3 h. Lavar con RCM 51 1X. Diluir Ru-GAR en Bloqueante A al 1 % en tampón de lavado Tris 1X. Añadir 25 µl/pocillo, cubrir con un sellador de placas, incubar en un agitador Micromix a TA durante 1 h. Lavar con RCM 51 1X. Diluir Tampón T de lectura 4X con agua 1X, añadir 200 µl de tampón de lectura diluido/pocillo

50

Leer en un Sector 6000 Imager.

55

Inhibidores de la proteasa y la fosfatasa:

Microcistina-LR, Calbiochem N° 475815 hasta una concentración final de 1 µM (disolución madre = 500 µM)  
 Calbiochem N° 524624, 100X de Set I  
 Calbiochem N° 524625, 100X Set II  
 Calbiochem N° 539134, 100X Set III

60

Anti Fosfo AKT (T308):

Tecnologías de Señalización Celular N° 9275,

65

Anti Fosfo Tuberina (T1462):

Purificación por afinidad de Covance (Rabbits MS 2731/2732)  
Ru-GAR = Inmunoglobulina de cabra rutenilada dirigida contra inmunoglobulina de conejo  
Tampón de lavado Tris 10X, Bloqueante A y Tampón T de Lectura 4X  
RCM 51 10X (TTBS 10X, RCM 51)

5 1X = Tris 20 mM pH 7,5, NaCl 140 mM, Tween-20 al 0,1 %

### EJEMPLO 9

#### Ensayo basado en células (In vivo)

10 Este procedimiento describe un ensayo de actividad basado en células (in vivo) para la serina Akt/treonina quinasa. Akt endógeno activado es capaz de fosforilar un sustrato específico de Akt (péptido GSK3 $\beta$  que está biotinilado. se llevó a cabo la detección mediante Fluorescencia Resuelta en Tiempo Homogéneo (HTRF) utilizando un anticuerpo acoplado a Kriptato de Europioa [Eu(K)] específico del fosfopéptido y la estreptavidina unidos al fluoróforo XL665 que se unirá al resto de biotina en el péptido. Cuando el [Eu(K)] y XL665 están en proximidad (es decir, unidos a la misma molécula de fosfopéptido) tiene lugar una transferencia de energía no radiante desde el Eu(K) al XL665, seguido por la emisión de luz desde XL665 a 665 nm.

15 Se puede usar el ensayo para detectar inhibidores de las tres isozimas Akt (Akt1, Akt2, y Akt3) a partir de múltiples especies diferentes si existen anticuerpos específicos de cada una.

#### MATERIALES Y REACTIVOS

- 25 A. Placas de 96 pocillos de fondo plano para microvaloración de cultivos celulares, Coming Costar, N<sup>o</sup> de catálogo 3598.  
 B. Placas de 96 pocillos revestidas con proteína A de unión a reactivo, Pierce, N<sup>o</sup> de catálogo 15130.  
 C. Placas de 96 pocillos revestidas con proteína G unida a reactivo, Pierce, N<sup>o</sup> de catálogo 15131.  
 D. Agitador Micromix 5.  
 E. Placas de microvaloración de fondo en U Microfluor<sup>®</sup>B, Dynex Technologies, N<sup>o</sup> de catálogo 7205.  
 30 F. Lavador de placas de 96 pocillos, Bio-Tek Instruments, N<sup>o</sup> de catálogo EL 404.  
 F. Analizador de microplacas Discovery<sup>®</sup> HTRF, Packard Instrument Company.

#### DISOLUCIONES TAMPÓN

- 35 A. Tampón de lisis celular de la quinasa IP: TBS 1X; Tween 20 al 0,2 %; Cóctel III Inhibidor de la proteasa 1X (El depósito madre es 100X, Calbiochem, 539134); Cóctel I Inhibidor de la fosfatasa1X (El depósito madre es 100X, Calbiochem, 524624); y Cóctel II Inhibidor de la fosfatasa1X (El depósito madre es 100X, Calbiochem, 524625).  
 B. Tampón de ensayo 10X: HEPES 500 mM pH 7,5, PEG al 1 %, EDTA 1 mM; EGTA 1 mM; y  $\alpha$ glicerofosfato 20 mM  
 40 C. Tampón de ensayo de la quinasa IP: Tampón de ensayo 1X; KCl 50 mM; ATP 150  $\mu$ M; MgCl<sub>2</sub> 10 mM, glicerol al 5 %, DTT 1 mM, 1 Cóctel inhibidor de la proteasa por 50 ml de tampón de ensayo; y BSA al 0,1 %  
 D. Disolución sustrato de GSK3 $\gamma$  $\beta$ : C. Tampón de ensayo de la quinasa IP: y péptido GSK3 $\gamma$  $\beta$  biotinilado 500 nM.  
 E. Tampón Lance: HEPES 50 mM pH 7,5; BSA al 0,1 %; y Triton X-100 al 0,1 %.  
 E. Tampón de desactivación Lance: E. Tampón Lance; y EDTA 33,3 mM  
 45 G. Tampón de detección Lance: E. Tampón Lance; 13,3  $\mu$ g/ml de SA-APC y 0,665 nM de EuK Ab a-fosfo (Ser-21) GSK3 $\beta$

#### Ensayo multietapa de inmunoprecipitación de la quinasa Akt

##### Día 1

- 50 A. Etapa de siembra de células C33a: Placa con 60.000 células C33a/pocillo en una placa de microvaloración de 96 pocillos.  
 B. Incubar las células durante la noche a 37 °C.

##### Día 2

- 60 D. Etapa de adición del compuesto: Añadir los compuestos en medio reciente ( $\alpha$ -MEM/FBS al 10 %, temperatura ambiente) a una placa de 96 pocillos procedente de la anterior e incubar durante 5 h en una incubadora de cultivo de tejidos.  
 E. Etapa de lisis celular: Aspirar el medio y añadir 100  $\mu$ l de Tampón de lisis celular de la quinasa IP.  
 F. Congelar la placa de microvaloración de 96 pocillo a -70 °C (NOTA: Esta etapa se puede llevar a cabo durante 1 mínimo de 1 hora o durante la noche.)

65

## ES 2 527 567 T3

### Día 3

G. Etapa de revestimiento de la placa de 96 pocillos con Proteína A/G: Añadir una concentración adecuada de anticuerpo contra  $\alpha$ -Akt (Akt1, Akt2, o Akt3) en 100  $\mu$ l de PBS a los siguientes pocillos:

5 $\alpha$ -Akt 1 (20 ng/pocillo/100ul) $\alpha$ -Akt 2 (50 ng/pocillo/100ul) IgG de conejo (150 ng/pocillo/100 ul):	B2 >>>>> B10 / hileras B - G / placa de Akt1 B2 >>>>> B10 / hileras B - G / placa de Akt2 B11 - G11 en cada placa (Akt1 y Akt2)
---	---

H. Incubar en la cámara de frío (+4 °C) durante 4 horas en el Micromix 5 (Clase 20; Actitud 2) (NOTA: La actitud depende de la máquina Micromix 5).

I. Eliminar mediante aspiración una disolución del anticuerpo contra  $\alpha$ -Akt y añadir 100  $\mu$ l de PBS a cada pocillo.

10 J. Etapa de inmunoprecipitación de Akt: Añadir a los 100  $\mu$ l de PBS procedente de la Etapa(I) 5  $\mu$ l de lisado celular descongelado para las placas de Akt1 y 10  $\mu$ l de lisado celular descongelado para las placas de Akt2. NOTA: Descongelar las placas de lisados celulares en hielo. Mezclar el lisado descongelado pipeteando hacia arriba y hacia abajo 10X antes de transferir a las placas de anticuerpo. Mantener las placas de lisados celulares en hielo. Tras transferir el lisado celular a las placas de anticuerpo, volver a congelar las placas de lisados celulares a -70 °C.

15 K. Incubar en la cámara de frío (+4 °C) durante la noche en el agitador Micromix 5 (Clase 20, actitud 3).

### Día 4

20 L. Etapa de lavado de la placa de inmunoprecipitación: Lavar las placas de 96 pocillos 1X con TTBS (RCM 51, 1X = 2 ciclos) utilizando el lavador de placas de 96 pocillos. Rellenar los pocillos con TTBS e incubar durante 10 minutos. Lavar las placas de 96 pocillos 2X con TTBS. (NOTA: Cebat el lavador de placas antes del uso: 1. comprobar los depósitos del tampón, asegurarse de que están completos y 2 vaciar los depósitos de residuos.

M. Etapa manual de lavado de placas: Añadir 180  $\mu$ l de tampón de ensayo de quinasa IP.

25 N. Comenzar la reacción de la enzima Akt: Aspirar el sobrenadante. Añadir 60  $\mu$ l de disolución de sustrato GSK3 $\gamma$ .  
 O. Incubar durante 2,5 horas en un agitador Micromix 5 @ TA. NOTA: El tiempo de incubación debe ajustarse de tal manera que la relación de la Columna 10 / Columna 11 no sea > 10.

P. Combinar 30  $\mu$ l de Tampón de detección Lance con 30  $\mu$ l de Tampón de desactivación Lance (60  $\mu$ l total/pocillo) y añadir a placas negras de 96 pocillos de fondo en U Microfluor U.

30 Q. Desactivar la reacción de la enzima Akt: Transferir 40  $\mu$ l de la mezcla de reacción de la enzima Akt desde la placa de 96 pocillos de Proteína A/G de la Etapa (O) a las placas negras de 96 pocillos de fondo en U Microfluor U procedentes de la Etapa (P).

U. Incubar a temperatura ambiente durante 1-2 h en un agitador Micromix 5 (clase 20, actitud 3), a continuación leer con el analizador de microplacas Discovery HTRF utilizando el programa Akt.

35

Tampón de lisis celular de la quinasa IP

100 $\mu$ l por pocillo		
	8 ml (1 Placa)	45 ml (6 Placas)
TBS 1X	7744 $\mu$ l	NA
Tween 20,	20 $\mu$ l	NA
Cóctel III Inhibidor de la proteasa 1X	80 $\mu$ l	NA
cóctel inhibidor de la fosfatasa 1X I	80 $\mu$ l	450 $\mu$ l
cóctel inhibidor de la fosfatasa 1X II	80 $\mu$ l	450 $\mu$ l
Microcistina LR (500X)		90 $\mu$ l

Tampón de ensayo de la quinasa IP

100 $\mu$ l por pocillo		
	8 ml (1 Placa)	50 ml (3 Placas)
Tampón de ensayo 10X	800 $\mu$ l	5 ml
KCl 1 M	400 $\mu$ l	2,5 ml
ATP 250 mM	4,8 $\mu$ l	30 $\mu$ l
MgCl <sub>2</sub> 1 M	80 $\mu$ l	500 $\mu$ l
Glicerol	400 $\mu$ l	2,5 ml
DTT 1M	8 $\mu$ l	50 $\mu$ l
Cóctel Inhibidor de la proteasa	1 comprimido/50 ml	1
BSA al 10 %	80 $\mu$ l	500 $\mu$ l
di dH <sub>2</sub> O	6227,2 $\mu$ l	38,9 ml



# ES 2 527 567 T3

## Disolución de sustrato GSK3β

60 µl por pocillo			
	5 ml (1 Placa)		7 ml
C. Tampón de ensayo de la quinasa IP péptido GSK3β 1 mM	5 ml		-
	2,5 µl		3,5 µl

## Tampón de desactivación Lance

30 µl por pocillo			
	3 ml (1 Placa)	5 ml	5 ml
1X tampón Lance de EDTA 0,5 M	2800,2 µl	199,8 µl	

5

## Tampón de detección Lance

30 µl por pocillo			
	3 ml (1 Placa)		5 ml
SA-APC (1 mg/ml en ddH <sub>2</sub> O, diluir 1/75.2 en Tampón Lance)	40 µl		66,7 µl
EuK Ab a-fosfo (Ser 21) GSK3β (680 nM, diluir 1/1133 en Tampón Lance)	2,7 µl		4,5 µl

## LISTADO DE SECUENCIAS

- <110> Merck & Co., Inc., et al.  
 kelly, Michael J., III  
 Layton, Mark E.  
 Liguori, Michael E.  
 Ogino, Yoshio  
 onozaki, Yu  
 Sanderson, Philip E.  
 Wang, J iabing
- <120> INHIBIDORES DE LA ACTIVIDAD DE AKT
- <130> 22304Y  
  
 <150> 60/873.198  
 <151> 06-12-2006
- <150> 60/880.661  
 <151> 16-01-2007
- <150> 60/967.872  
 <151> 06-09-2007
- <160> 16
- <170> FastSEQ para windows versión 4.0
- <210> 1  
 <211> 10  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial
- <220>  
 <223> Secuencia de ADN completamente sintética
- <400> 1  
 ctgCGGCCGC            10
- <210> 2  
 <211> 14  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial
- <220>  
 <223> Secuencia de ADN completamente sintética

# ES 2 527 567 T3

<400> 2  
 gtacgcggcc gcag 14

5 <210> 3  
 <211> 39  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Secuencia de ADN completamente sintética

<400> 3  
 cgccaattca gatctacat gagcgacgtg gctattgtg 39

15 <210> 4  
 <211> 33  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Secuencia de ADN completamente sintética

<400> 4  
 cgctctagag gatcctcagg ccgtgctgct ggc 33

25 <210> 5  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Secuencia de ADN completamente sintética

<400>5  
 gtacgatgct gaacgatatc ttcg 24

35 <210>6  
 <211> 45  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

40 <220>  
 <223> Secuencia de ADN completamente sintética

45 <400> 6  
 gaatacatgc cgatggaaag cgacggggct gaagagatgg aggtg 45

50 <210>7  
 <211> 45  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

55 <220>  
 <223> Secuencia de ADN completamente sintética

<400> 7  
 cccctccatc tcttcagccc cgtcgcttcc catcgcatg tattc 45

60 <210> 8  
 <211> 36  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

65 <220>  
 <223> Secuencia de ADN completamente sintética

# ES 2 527 567 T3

<400> 8  
 gaattcagat ctacatgag cgatgtacc attgtg            36

5            <210> 9  
             <211> 30  
             <212> ADN  
             <213> Secuencia artificial

10           <220>  
             <223> Secuencia de ADN completamente sintética

            <400> 9  
             tctagatctt attctcgtcc actgcagag            30

15           <210> 10  
             <211> 48  
             <212> ADN  
             <213> Secuencia artificial

20           <220>  
             <223> Secuencia de ADN completamente sintética

            <400> 10  
             ggtaccatgg aatacatgcc gatggaaagc gatgtacca ttggaag            48

25           <210> 11  
             <211> 33  
             <212> ADN  
             <213> Secuencia artificial

30           <220>  
             <223> Secuencia de ADN completamente sintética

            <400> 11  
             aagcttagat ctacatgaa tgaggtgtct gtc            33

35           <210> 12  
             <211> 30  
             <212> ADN  
             <213> Secuencia artificial

40           <220>  
             <223> Secuencia de ADN completamente sintética

            <400> 12  
             gaattcggat cctcactcgc ggatgctggc            30

45           <210> 13  
             <211> 49  
             <212> ADN  
             <213> Secuencia artificial

50           <220>  
             <223> Secuencia de ADN completamente sintética

            <400> 13  
             ggtaccatgg aatacatgcc gatggaaaat gaggtgtctg tcatcaaag            49

55           <210> 14  
             <211> 6  
             <212> PRT  
             <213> Secuencia artificial

60           <220>  
             <223> Secuencia de aminoácido completamente sintética

65           <220>  
             <223> Secuencia de aminoácido completamente sintética

ES 2 527 567 T3

<400> 14

Glu Tyr Met Pro Met Glu  
1 5

5 <210> 15  
<211> 13  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> Secuencia de aminoácido completamente sintética

<400> 15

Gly Gly Arg Ala Arg Thr Ser Ser Phe Ala Glu Pro Gly  
1 5 10

15 <210> 16  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

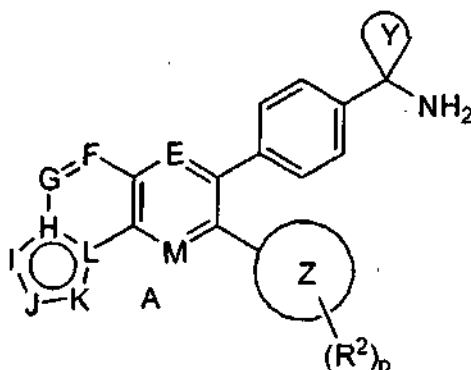
20 <220>  
<223> Secuencia de aminoácido completamente sintética

25 <400> 16

Lys Lys Gly Gly Arg Ala Arg Thr Ser Ser Phe Ala Glu Pro Gly  
1 5 10 15

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la Fórmula A:



5 donde:

E, F, G, H, I, J, K, L y M se seleccionan independientemente entre: C o N, donde cada E, F, G, H, I, J, K, L y M están opcionalmente sustituidos con R<sup>1</sup>;

a es 0 o 1; b es 0 o 1; m es 0, 1 o 2; p es independientemente 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

10 El anillo Y es cicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>), dicho cicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre: alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CO<sub>2</sub>H, halo, CN, OH y NH<sub>2</sub>;

El anillo Z se selecciona entre: cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclilo;

15 R<sup>1</sup> se selecciona entre: H, oxo, (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), arilo (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>, (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), CO<sub>2</sub>H, halo, OH, O<sub>b</sub> perfluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (C=O)<sub>a</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, CN, (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), S(O)<sub>m</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, SH, S(O)<sub>m</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) y (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>-heterociclilo, dichos alquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo y heterociclilo se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre R<sup>6</sup>;

20 R<sub>2</sub> se selecciona independientemente entre: oxo, (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), arilo (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>, (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), CO<sub>2</sub>H, halo, OH, O<sub>b</sub> perfluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (C=O)<sub>a</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, CN, (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), SH, S(O)<sub>m</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, S(O)<sub>m</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) y (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>-heterociclilo, dichos alquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo y heterociclilo se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre R<sup>6</sup>;

25 R<sup>6</sup> es: (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, arilo (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, heterociclilo (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>, CO<sub>2</sub>H, halo, CN, OH, perfluoroalquilo O<sub>b</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, O<sub>a</sub>(C=O)<sub>b</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, oxo, CHO, (N=O)R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, S(O)<sub>m</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, SH, S(O)<sub>m</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) o (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, dichos alquilo, arilo, alqueno, alquino, heterociclilo y cicloalquilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre R<sup>6a</sup>;

30 R<sup>6a</sup> se selecciona entre: (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), O<sub>a</sub> perfluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alqueno (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-S(O)<sub>m</sub>R<sup>a</sup>, SH, oxo, OH, halo, CN, alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo, alqueno-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-heterociclilo, alqueno (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, C(O)R<sup>a</sup>, alqueno (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, C(O)H, y alqueno (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-CO<sub>2</sub>H, dichos alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo y heterociclilo se sustituyen opcionalmente con hasta tres sustituyentes seleccionados entre R<sup>b</sup> OH, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, CO<sub>2</sub>H, CN, O<sub>a</sub>(C=O)<sub>b</sub> alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), oxo, y N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>;

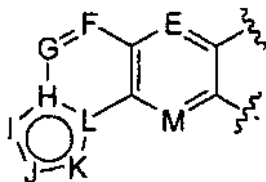
35 R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente entre: H, (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), arilo (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>, heterociclilo (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>, alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), SH, SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup> y (C=O)<sub>a</sub>NR<sup>b</sup><sub>2</sub>, dichos alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, alqueno y alquino están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre R<sup>6a</sup> o R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se pueden tomar junto al nitrógeno al cual se unen para formar un heterociclo monocíclico o bicíclico con 3-7 miembros en cada anillo y que contiene opcionalmente, además del nitrógeno, uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O y S, dicho heterociclo monocíclico o bicíclico sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre R<sup>6a</sup>;

40 R<sup>a</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), arilo o heterociclilo; y

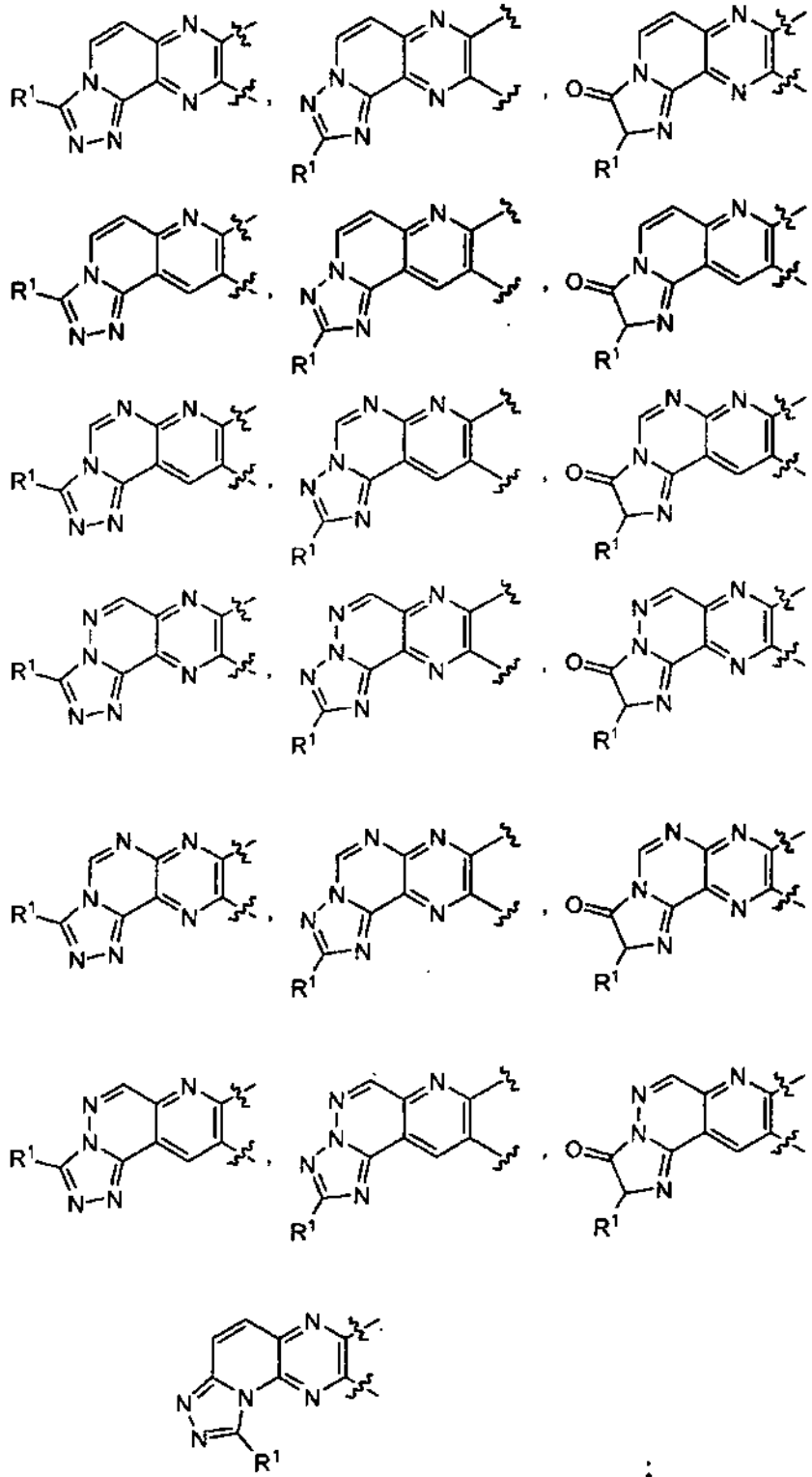
R<sup>b</sup> es independientemente: H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo, heterociclilo, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o S(O)<sub>m</sub>R<sup>a</sup>,

o una sal, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptables del mismo.

45 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la fórmula A, donde:



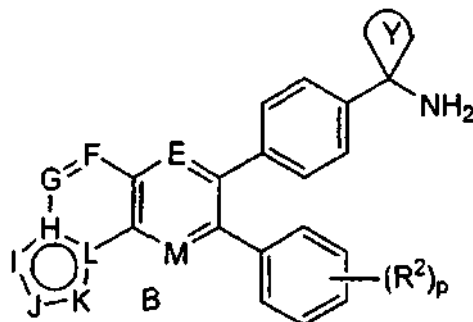
se selecciona entre:



y todos los demás sustituyentes y variables son tal como se define en la reivindicación 1;  
o una sal, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptables del mismo .

10

3. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2 de la fórmula B:

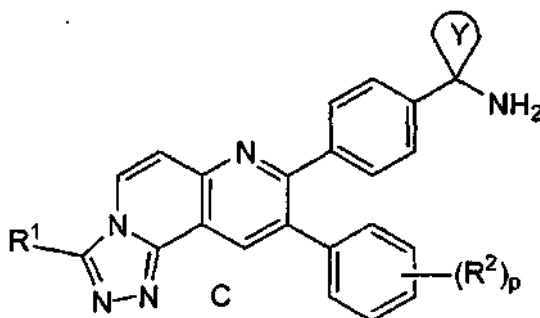


donde:

- 5 p es 0, 1 o 2;  
R<sub>2</sub> se selecciona independientemente de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CO<sub>2</sub>H, halo, OH y NH<sub>2</sub>;

o una sal, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptables del mismo.

10 4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la fórmula C:

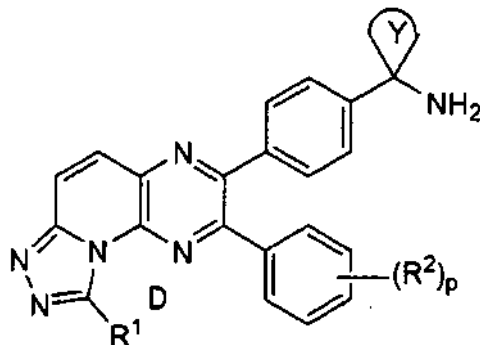


donde:

- 15 a es 0 o 1; b es 0 o 1; m es 0, 1 o 2; p es 0, 1 o 2;  
R<sub>2</sub> se selecciona independientemente entre: alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CO<sub>2</sub>H, halo, OH y NH<sub>2</sub>;  
El anillo Y es cicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>);  
R<sup>1</sup> se selecciona entre: H, oxo, (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), arilo (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>, (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), CO<sub>2</sub>H, halo, OH, O<sub>b</sub> perfluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (C=O)<sub>a</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, CN, (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), S(O)<sub>m</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, SH, S(O)<sub>m</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) y (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>-heterociclo, dichos alquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo y heterociclo se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre R<sup>6</sup>;  
20 R<sup>6</sup> es: (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, arilo (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, heterociclo (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>, CO<sub>2</sub>H, halo, CN, OH, perfluoroalquilo O<sub>b</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, O<sub>a</sub>(C=O)<sub>b</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, oxo, CHO, (N=O)R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, S(O)<sub>m</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, SH, S(O)<sub>m</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) o (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, dichos alquilo, arilo, alqueno, alquino, heterociclo y cicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre R<sup>6a</sup>;  
R<sup>6a</sup> se selecciona entre: (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), O<sub>a</sub> perfluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alqueno (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-S(O)<sub>m</sub>R<sup>a</sup>, SH, oxo, OH, halo, CN, alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo, alqueno-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-heterociclo, alqueno (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, C(O)R<sup>a</sup>, alqueno (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, C(O)H y alqueno (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-CO<sub>2</sub>H, dichos alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo y heterociclo se sustituyen opcionalmente con hasta tres sustituyentes seleccionados entre R<sup>b</sup>, OH, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, CO<sub>2</sub>H, CN, O<sub>a</sub>(C=O)<sub>b</sub> alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), oxo, y N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>;  
25 R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente entre: H, (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), arilo (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>, heterociclo (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>, alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), SH, SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup> y (C=O)<sub>a</sub>NR<sup>b</sup><sub>2</sub>, dichos alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclo, alqueno y alquino se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre R<sup>6a</sup> o R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se pueden tomar junto al nitrógeno al cual se unen para formar un heterociclo monocíclico o bicíclico con 3-7 miembros en cada anillo y que contiene opcionalmente, además del nitrógeno, uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O y S, dicho heterociclo monocíclico o bicíclico se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre R<sup>6a</sup>;  
30 R<sup>a</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), arilo o heterociclo; y  
R<sup>b</sup> es independientemente: H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo, heterociclo, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o S(O)<sub>m</sub>R<sup>a</sup>,

o una sal, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptables del mismo

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la fórmula D:



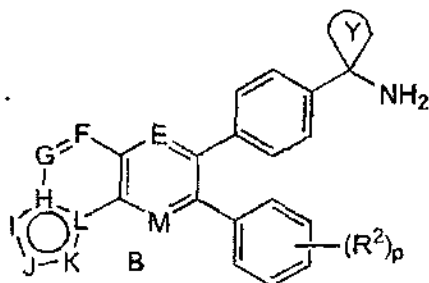
donde:

- 5 a es 0 o 1; b es 0 o 1; m es 0, 1 o 2; p es 0, 1 o 2;  
 R2 se selecciona independientemente entre: alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CO<sub>2</sub>H, halo, OH y NH<sub>2</sub>;  
 El anillo Y es cicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>);  
 R<sup>1</sup> se selecciona entre: H, oxo, (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), arilo (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>, (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>  
 10 alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), CO<sub>2</sub>H, halo, OH, O<sub>b</sub> perfluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (C=O)<sub>a</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, CN, (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>),  
 S(O)<sub>m</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, SH, S(O)<sub>m</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) y (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>-heterociclilo, dichos alquilo, arilo, alqueno, alquino,  
 cicloalquilo y heterociclilo se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre R<sup>6</sup>;  
 R<sup>6</sup> es: (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, arilo (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, heterociclilo (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>, CO<sub>2</sub>H,  
 15 halo, CN, OH, perfluoroalquilo O<sub>b</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, O<sub>a</sub>(C=O)<sub>b</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, oxo, CHO, (N=O)R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, S(O)<sub>m</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, SH, S(O)<sub>m</sub>-alquilo  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) o (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, dichos alquilo, arilo, alqueno, alquino, heterociclilo y cicloalquilo se  
 sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre R<sup>6a</sup>;  
 R<sup>6a</sup> se selecciona entre: (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), O<sub>a</sub> perfluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alqueno (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-S(O)<sub>m</sub>R<sup>a</sup>, SH, oxo,  
 OH, halo, CN, alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo,  
 20 alqueno-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-heterociclilo, alqueno (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, C(O)R<sup>a</sup>, alqueno (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, C(O)H y alqueno  
 (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-CO<sub>2</sub>H, dichos alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo y heterociclilo se sustituyen opcionalmente con  
 hasta tres sustituyentes seleccionados entre R<sup>b</sup> OH, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, CO<sub>2</sub>H, CN, O<sub>a</sub>(C=O)<sub>b</sub> alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),  
 oxo y N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>;  
 R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente entre: H, (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>),  
 arilo (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>, heterociclilo (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>, alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), SH, SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup> y (C=O)<sub>a</sub>NR<sup>b</sup>, dichos  
 25 alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, alqueno y alquino se sustituyen opcionalmente con uno o más  
 sustituyentes seleccionados entre R<sup>6a</sup> o R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se pueden tomar junto al nitrógeno al cual se unen para formar un  
 heterociclo monocíclico o bicíclico con 3-7 miembros en cada anillo y que contiene opcionalmente, además del  
 nitrógeno, uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O y S, dicho heterociclo monocíclico o  
 bicíclico se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre R<sup>6a</sup>;  
 30 R<sup>a</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), arilo o heterociclilo; y  
 R<sup>b</sup> es independientemente: H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo, heterociclilo, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o  
 S(O)<sub>m</sub>R<sup>a</sup>,

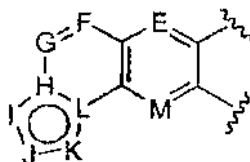
o una sal, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptables del mismo.

35

6. Un compuesto de acuerdo con la Fórmula B:

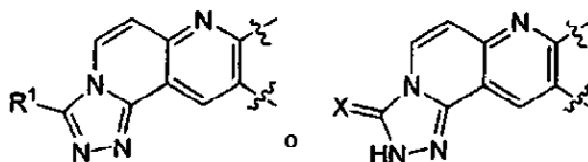


donde:





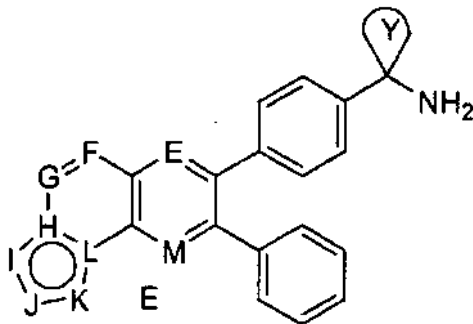
es



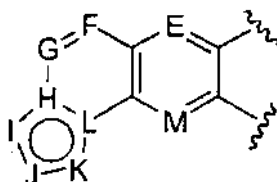
- 5 a es 0 o 1; b es 0 o 1; m es 0, 1 o 2; p es 0, 1 o 2;  
R2 se selecciona independientemente entre: alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CO<sub>2</sub>H, halo, OH y NH<sub>2</sub>;  
El anillo Y es cicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>);  
X es O o NR<sup>9</sup>;
- 10 R<sup>1</sup> se selecciona entre: (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), arilo (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>, (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), CO<sub>2</sub>H, halo, OH, O<sub>b</sub> perfluoroalquilo (C<sub>r</sub>-C<sub>6</sub>), (C=O)<sub>a</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, CN, (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, SH, S(O)<sub>2</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) y (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>-heterociclilo, dichos alquilo, arilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo y heterociclilo se sustituyen opcionalmente con (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), O<sub>a</sub> perfluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alqueno (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-S(O)<sub>m</sub>R<sup>a</sup>, SH, oxo, OH, halo, CN, alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo, alqueno -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-heterociclilo, alqueno (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, C(O)R<sup>a</sup>, alqueno (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, C(O)H y alqueno (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-CO<sub>2</sub>H;
- 15 R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente de: H, (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), arilo (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>, heterociclilo (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>, alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), SH, SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup> y (C=O)<sub>a</sub>NR<sup>b</sup><sub>2</sub>;
- 20 R<sup>9</sup> se selecciona entre: (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), arilo (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>, (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), OH, O<sub>b</sub> perfluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (C=O)<sub>a</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, CN, (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, S(O)<sub>2</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) y (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>-heterociclilo, dichos alquilo, arilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo y heterociclilo se sustituyen opcionalmente con (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), O<sub>a</sub> perfluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alqueno (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-S(O)<sub>m</sub>R<sup>a</sup>, SH, oxo, OH, halo, CN, alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo, alqueno (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-heterociclilo, alqueno (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, C(O)R<sup>a</sup>, alqueno (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, C(O)H y alqueno (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-CO<sub>2</sub>H;
- 25 R<sup>a</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), arilo o heterociclilo; y  
R<sup>b</sup> es independientemente: H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo, heterociclilo, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o S(O)<sub>m</sub>R<sup>a</sup>,

o una sal, un estereoisómero o o tautómero farmacéuticamente aceptables del mismo .

- 30 7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la fórmula E:

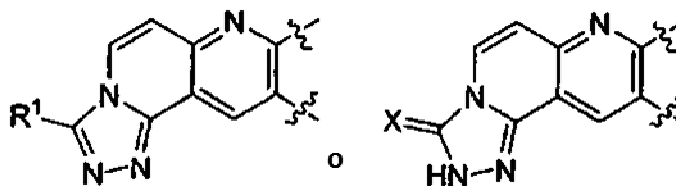


donde:



35

es



El anillo Y es ciclobutilo;  
R<sup>1</sup> es H, pirimidilo, OH, metilo o ciclopropilo;

40

o una de sus sales o tautómeros farmacéuticamente aceptables.

8. Un compuesto de la reivindicación 1 que se selecciona entre:

- 5 1-{4-[3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}ciclobutanamina;  
 1-{4-(9-fenil-3-pirimidin-2-il-[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil}ciclobutanamina;  
 1-{4-(9-fenil-3-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-il[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil}ciclobutanamina;  
 1-{4-(9-fenil-3-pirazolo[1,5-*α*]pirimidin-3-il[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil}ciclobutanamina;  
 1-{4-(3-imidazo[2,1-*b*][1,3]tiazol-6-il-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil}ciclobutanamina;  
 10 1-{4-[9-fenil-3-(1H-1,2,3-triazol-4-il)]1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il}fenil}ciclobutanamina;  
 1-{4-(9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil}ciclobutanamina;  
 8-{4-(1-aminociclobutil)fenil}-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-ol;  
 1-{4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil}ciclobutanamina;  
 1-{4-[3-(difluorometil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}ciclobutanamina;  
 15 {8-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il}metanol;  
 1-{4-[3-(metoximetil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}ciclobutanamina;  
 1-{8-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il}etanol;  
 2-{8-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il}propan-2-ol;  
 1-{4-(3-ciclopropil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil}ciclobutanamina;  
 20 1-{4-(3-ciclohexil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil}ciclobutanamina;  
 1-{4-[9-fenil-3-(tetrahidro-2H-piran-2-il)]1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il}fenil}ciclobutanamina;  
 1-{4-[3-(4-metilmorfolin-2-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}ciclobutanamina;  
 1-{4-[3-(2-metiltetrahidro-2H-piran-2-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}ciclobutanamina;  
 1-{4-[9-fenil-3-(tetrahidro-2H-piran-3-il)]1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il}fenil}ciclobutanamina;  
 25 1-{4-[9-fenil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)]1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il}fenil}ciclobutanamina;  
 1-{4-(3-imidazo[1,2-*a*]pirazin-2-il-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil}ciclobutanamina;  
 1-{4-[3-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}ciclobutanamina;  
 1-{4-(3-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil}ciclobutanamina;  
 1-{4-[9-fenil-3-(1H-pirazol-4-il)]1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il}fenil}ciclobutanamina;  
 30 1-{4-(9-fenil-3-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-il[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil}ciclobutanamina;  
 1-((4-{3-[(2-hidroxi)etil]carbamoil}-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il}fenil}ciclobutanamina;  
 1-{4-[3-(4-hidroxi)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il}fenil}ciclobutanamina;  
 1-((4-{3-[4-(hidroximetil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il}fenil}ciclobutanamina;  
 1-{4-(9-fenil-3-piridin-3-il[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil}ciclobutanamina;  
 35 1-{4-(9-fenil-3-piridin-4-il[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil}ciclobutanamina;  
 1-{4-(9-fenil-3-piridazin-3-il[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil}ciclobutanamina;  
 1-{4-(9-fenil-3-pirimidin-5-il[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil}ciclobutanamina;  
 1-{4-(9-fenil-3-pirazin-2-il[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil}ciclobutanamina;  
 3-{8-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il}-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazole;  
 40 1-{4-[3-(6-hidroxipiridin-2-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}ciclobutanamina;  
 1-{4-[3-(2-hidroxi)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il}fenil}ciclobutanamina;  
 1-{4-[3-(6-morfolin-4-il)piridin-3-il]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il}fenil}ciclobutanamina;  
 1-{4-[3-(3-hidroxipiridin-2-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}ciclobutanamina;  
 1-{4-[3-(6-hidroxipiridin-3-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il}fenil}ciclobutanamina;  
 45 1-((4-{3-[5-(metoxicarbonil)piridin-2-il]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il}fenil}ciclobutanamina;  
 1-{4-[3-(5-hidroxipirazin-2-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il}fenil}ciclobutanamina;  
 1-{4-[3-(4-hidroxipirimidin-5-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il}fenil}ciclobutanamina;  
 1-{4-(3-carbamoil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil}ciclobutanamina;  
 4-((8-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il)metil)morfolina;  
 50 8-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-9-fenil-3-(1H-tetrazol-1-ilmetil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridina;  
 8-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-9-fenil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridina;  
 8-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-9-fenil-3-(1H-pirazol-1-ilmetil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridina;  
 1-{4-[3-(azetidín-1-ilmetil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}ciclobutanamina;  
 1-{4-[3-{{etil(metil)amino}metil}-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il}fenil}ciclobutanamina;  
 55 1-{4-[9-fenil-3-(pirrolidin-1-ilmetil)]1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il}fenil}ciclobutanamina;  
 1-((4-{3-[(dietilamino)metil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il}fenil}ciclobutanamina;  
 2-(((8-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il]metil)(metil)amino)etanol;  
 1-{4-[9-fenil-3-(piperidin-1-ilmetil)]1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il}fenil}ciclobutanamina;  
 1-{4-[9-fenil-3-(piperazin-1-ilmetil)]1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il}fenil}ciclobutanamina;  
 60 (3R)-1-((8-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il)metil)pirrolidin-3-ol;  
 (3S)-1-((8-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il)metil)pirrolidin-3-ol;  
 1-{4-[3-{{(2-metoxi)etil(metil)amino}metil}-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il}fenil}ciclobutanamina;  
 2,2'-(((8-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il)metil)imino)diacetoneitrilo;  
 4-((8-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il)metil)piperazin-2-ona;  
 65 1-((8-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il)metil)piperidin-3-ol;  
 1-((4-{3-[(4-fluoropiperidin-1-il)metil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il}fenil}ciclobutanamina;

- 2-[(8-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il)metil](propil)amino]etanol;  
 (3R)-1-[(8-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il)metil]-N,N-dimetilpirrolidin-3-ami  
 na;  
 5 1-[(8-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il)metil]piperidin-2-ir]metanol;  
 1-[(8-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il)metil]piperidin-3-il]metanol;  
 1-[4-(3-[(2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]metil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]ciclobutanamina;  
 1-[(8-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il)metil]piperidin-4-il]metanol;  
 2-[(8-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il)metil](butil)amino]etanol;  
 1-[(8-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il)metil]piperidina-4-carboxamida;  
 10 1-[(4-{3-[(4-acetilpiperazin-1-il)metil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]ciclobutanamina;  
 2-1-[(8-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il)metil]piperidin-4-il]etanol;  
 1-[4-[3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)metil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina;  
 1-[4-(3-[(metil(2-feniletil)amino]metil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]ciclobutanamina;  
 15 1-[(4-9-fenil-3-[(propilamino)metil][1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]ciclobutanamina;  
 1-[(4-3-[(bencilamino)metil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]ciclobutanamina;  
 1-[(4-3-[(metilamino)metil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]ciclobutanamina;  
 1-[4-9-fenil-3-(1H-1,2,4-triazol-3-il)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina;  
 1-[4-3-(5-hidroxi-piridin-2-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina;  
 1-[4-3-(amoniometil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina;  
 20 8-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)metil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridina;  
 1-[4-(9-fenil-3-piridin-2-il)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina;  
 1-[4-(9-fenil-3-pirimidin-4-il)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina;  
 1-[4-3-(3-hidroxi-fenil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina;  
 1-[(4-3-[hidroxi(metoxi)metil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]ciclobutanamina;  
 25 1-[4-(3,9-difenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]ciclobutanamina;  
 1-[4-(3-ciclobutil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]ciclobutanamina;  
 1-[4-3-(ciclopropilmetil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina;  
 2-8-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il]piperidina;  
 1-[4-(9-fenil-3-propil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]ciclobutanamina;  
 30 1-[4-(3-etil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]ciclobutanamina;  
 1-[4-(3-etoksi-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]ciclobutanamina;  
 1-[(8-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il)metil]-4-hidroxi-piperidina;  
 1-[4-(3-isobutil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]ciclobutanamina;  
 1-[4-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina;  
 35 1-[4-3-(1-hidroxi-propil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina;  
 1-[4-9-fenil-3-(1H-pirazol-5-il)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina;  
 1-[4-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina;  
 1-[4-3-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina;  
 1-[4-9-fenil-3-(4-piridazinil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina;  
 40 1-[4-3-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina;  
 1-[4-3-(3-metil-1H-pirazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina;  
 1-[4-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina;  
 1-[4-9-fenil-3-(1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-4-il)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina;  
 1-[4-3-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina;  
 45 1-[4-3-(1-benzotien-2-il)-9-fenil[3,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina;  
 1-[4-3-(1H-indol-2-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina;  
 1-[4-3-(1H-indol-3-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina;  
 1-[4-3-(5-metil-4-isoxazolil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina;  
 1-[4-3-(2-metil-3-furil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina;  
 50 1-[4-3-(1,3-oxazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina;  
 1-[4-9-fenil-3-(3-tienil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina;  
 4-8-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il]-1H-pirazol-3-amina;  
 1-[4-3-(1H-indazol-3-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina;  
 1-[4-3-(5-metil-3-isoxazolil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina;  
 55 1-[4-3-(5-metil-1,2,3-tiadiazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina;  
 1-[4-9-fenil-3-(1,2,5-tiadiazol-3-il)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina;  
 1-[4-3-(1,2,5-oxadiazol-3-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina;  
 1-[4-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina;  
 1-[4-3-metil-9-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina;  
 60 1-[4-3-(etilamino)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclobutanamina;  
 1-[2-[(8-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il)amino]etil]-1-metilpiperidina;  
 8-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-N-ciclohexil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-amina;  
 8-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-N-(terc-butil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-amina;  
 N'-8-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il]-N,N-dimetilpropano-1,3-diamina;  
 65 1-[4-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclopentanamina;  
 1-[4-3-metil-9-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclopentanamina;

1-{4-[3-(1-Metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}ciclohexanamina;  
 1-{4-[3-Metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}ciclohexanamina;  
 8-[4-(1-aminociclohexil)fenil]-*N*-etil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-amina;  
 1-[4-(2-fenil-9-piridin-4-il[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pirido[2,3-*b*]pirazin-3-il)fenil] ciclobutanamina;  
 1-[4-(2-fenil-9-piridin-3-il[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pirido[2,3-*b*]pirazin-3-il)fenil] ciclobutanamina;  
 1-[4-(2-fenil-9-pirazin-2-il[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pirido[2,3-*b*]pirazin-3-il)fenil] ciclobutanamina; y  
 1-[4-(2-fenil-9-propil[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pirido[2,3-*b*]pirazin-3-il)fenil] ciclobutanamina;

o una sal, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptables del mismo.

9. Un compuesto de la reivindicación 1 que es:

1-[4-(9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil] ciclobutanamina ;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10. Un compuesto de la reivindicación 1 que es:

1-[4-(9-fenil-3-pirimidin-2-il[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil] ciclobutanamina;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

11. Un compuesto de la reivindicación 1 que es:

8-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3(2H)-ona;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

12. Un compuesto de la reivindicación 1 que es:

1-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]ciclobutanamina;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

13. Un compuesto de la reivindicación 1 que es:

1-[4-(3-ciclopropil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]ciclobutanamina;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

14. Un compuesto de la reivindicación 1 que es:

1-[4-(2-fenil-9-pirazin-2-il[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pirido[2,3-*b*]pirazin-3-il)fenil] ciclobutanamina;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

15. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéutico, y dispersada en la anterior, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquier reivindicación anterior, o una de sus sales, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables.

16. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una de sus sales, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables para uso en terapia.

17. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una de sus sales, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables para uso en el tratamiento o la prevención del cáncer.

18. El uso del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una de sus sales, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables para la preparación de un medicamento útil en el tratamiento o la prevención del cáncer.

19. Una combinación que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una de sus sales, estereoisómeros o tautómeros y los agentes terapéuticos, quimioterapéuticos o anticancerosos.