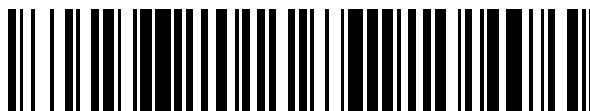


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 531 398**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/14** (2006.01)

**C07D 413/14** (2006.01)

**C07D 417/14** (2006.01)

**A61K 31/4545** (2006.01)

**A61K 31/506** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61P 41/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.02.2009 E 09711943 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.12.2014 EP 2254888**

54 Título: **Nuevos derivados de aminopiridina que tienen una acción inhibidora selectiva de Aurora A**

30 Prioridad:

**22.02.2008 US 66724 P**

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

**13.03.2015**

73 Titular/es:

**MSD K.K. (100.0%)  
Kitanomaru Square 1-13-12 Kudankita  
Chiyoda-ku  
Tokyo 102-8667, JP**

72 Inventor/es:

**KATO, TETSUYA;  
KAWANISHI, NOBUHIKO;  
MITA, TAKASHI;  
NONOSHITA, KATSUMASA y  
OHKUBO, MITSURU**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 531 398 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**

Nuevos derivados de aminopiridina que tienen una acción inhibidora selectiva de Aurora A

**5 Campo técnico**

La presente invención se refiere a nuevos derivados de aminopiridina que son útiles en el campo farmacéutico, y más particularmente, que inhiben el crecimiento de células tumorales basándose en una acción inhibidora selectiva de la Aurora A y muestran un efecto antitumoral, y también a un inhibidor selectivo de la Aurora A y un agente antitumoral que los contiene.

**Técnica antecedente**

La Aurora quinasa es una serina/treonina quinasa implicada en la división celular. Con respecto a la Aurora quinasa, se conocen hasta el presente tres subtipos A, B y C, y tienen entre ellas una homología muy alta. La Aurora A participa en la maduración y distribución del centrosoma o en la formación del cuerpo del huso. Por otra parte, se cree que la Aurora B participa en la agregación y emparejamiento de cromosomas, punto de control del huso y la división del citoplasma [Nat. Rev. Mol. Cell Biol., N° 4, pp. 842-854]. También, se cree que la Aurora C actúa de manera similar como resultado de la interacción con la Aurora B [J. Biol. Chem., Título de Epub. (2004)]. A partir del hecho de que hasta ahora se ha confirmado una alta expresión de Aurora A en muchas células cancerosas; que la alta expresión de Aurora A en células normales da lugar a la transformación de cepas de células normales de roedores; y de forma similar, la Aurora A, siendo uno de los oncogenes, se reconoce que es una diana adecuada para un agente antitumoral [EMBO J., N° 17, pp. 3052-3065 (1998)].

Hay otro informe en que las células cancerosas que expresan la Aurora A en gran cantidad tienen resistencia al paclitaxel [Cancer Cell, Vol. 3, pp. 51-62 (2003)]. Mientras tanto, con respecto al inhibidor de la Aurora quinasa, se ha pensado que el desarrollo de fármacos selectivos de los subtipos es difícil en vista de la alta homología entre los subtipos, los análisis de la estructura proteica y similares; y aunque se conocen informes de fármacos tales como el ZM447439 que inhiben tanto la Aurora A y la Aurora B al mismo tiempo [Cancer Cell, Vol. 3, pp. 51-62 (2003)], no se conoce ningún informe concerniente a fármacos selectivos para la Aurora A. Por lo tanto, en estos informes, lo que se desvela es el efecto antitumoral solo en el caso en el que se administra solamente un fármaco que inhibe tanto la Aurora A como la Aurora B al mismo tiempo. Además, también se ha informado de un resultado que en un fármaco que inhibe tanto la Aurora A como la Aurora B al mismo tiempo, la acción de inhibición de la Aurora quinasa atenúa la acción del paclitaxel [J. Cell Biol., N° 161, pp. 281-294, (2003)].

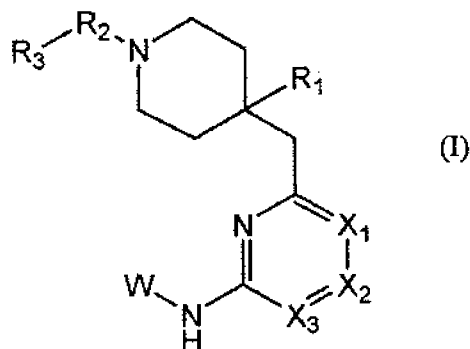
Se presentan ahora las solicitudes de patente que conciernen a compuestos que tienen una acción de inhibición de la Aurora quinasa que se han presentado anteriormente (documento WO 02/057259, Patente de EE. UU. N° 6.664.247, etc.), y solicitudes de patente que conciernen a los derivados de la aminopiridina que también se han presentado (Patente de EE. UU. N° 6.586.424, etc.). Bajo estas circunstancias, los presentes inventores presentan una solicitud de patente que se refiere a un derivado de la aminopiridina que tiene una acción inhibidora excelente selectiva de Aurora A (documento WO 2006/046734).

**Divulgación de la invención**

Los problemas que debería resolver la presente invención son crear nuevos derivados de aminopiridina que muestren una acción inhibidora excelente selectiva de Aurora A y la acción inhibidora del crecimiento celular basada en lo anterior, así como conseguir una acción sinérgica con el uso combinado con otro(s) agente(s) antitumoral(es). Además, también los problemas que la presente invención tiene que resolver, es crear nuevos derivados de la pirimidina que muestren una acción inhibidora excelente selectiva de Aurora A en el caso de administración oral.

Con el fin de resolver los problemas anteriores, los presentes inventores han sintetizado varios derivados nuevos de aminopiridina y han descubierto que el compuesto representado por la Fórmula I siguiente muestra una acción inhibidora excelente selectiva de Aurora A y una acción inhibidora del crecimiento celular basada en lo anterior, y también consigue una acción sinérgica con el uso combinado con otros agentes antitumorales, completando de esta manera la invención. Con respecto a los cánceres en los que hay incapacidad para tratarlos completamente con agentes antitumorales conocidos tales como el paclitaxel debido a que es imposible utilizar una cantidad suficiente de los agentes debido a los efectos secundarios o la resistencia a los fármacos de los mismos, se espera que la administración vía oral del compuesto de acuerdo con la invención o la administración combinada del compuesto de acuerdo con la invención con otro agente antitumoral muestre un efecto antitumoral excelente (incluyendo la potenciación de la acción debido al otro agente antitumoral) y un efecto de atenuación de los efectos secundarios.

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



en la que:

R<sub>1</sub> es F, CN, COOR<sub>a1</sub>, CONR<sub>a2</sub>R<sub>a2'</sub>, NR<sub>a3</sub>COR<sub>a3'</sub>, CONR<sub>a4</sub>OR<sub>a4</sub>, NR<sub>a5</sub>CONR<sub>a5</sub>R<sub>a5''</sub>, NR<sub>a6</sub>COOR<sub>a6'</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sub>a7</sub>R<sub>a7'</sub>, NR<sub>a8</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>a8'</sub>, COR<sub>a9</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>a10</sub>, NO<sub>2</sub>, OR<sub>a11</sub>, NR<sub>a12</sub>R<sub>a12'</sub>, un alquilo inferior que puede estar sustituido o un grupo heterocíclico que puede estar sustituido,

en el que:

R<sub>a1</sub>, R<sub>a3</sub>, R<sub>a4</sub>, R<sub>a5</sub>, R<sub>a6</sub> y R<sub>a8</sub> son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo inferior que puede estar sustituido;

R<sub>a2</sub>, R<sub>a2'</sub>, R<sub>a5'</sub>, R<sub>a5''</sub>, R<sub>a7</sub>, R<sub>a7'</sub>, R<sub>a12</sub> y R<sub>a12'</sub> son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo inferior que puede estar sustituido, con la condición, sin embargo, de que R<sub>a2</sub> y R<sub>a2'</sub>; R<sub>a5'</sub> y R<sub>a5''</sub>; R<sub>a7</sub> y R<sub>a7'</sub>; y cada R<sub>a12</sub> y R<sub>a12'</sub> independientemente, junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, pueden formar un grupo heterocíclico que puede estar sustituido;

R<sub>a3'</sub>, R<sub>a4'</sub>, R<sub>a6'</sub>, R<sub>a8'</sub>, R<sub>a9</sub>, R<sub>a10</sub> y R<sub>a11</sub> son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo inferior que puede estar sustituido;

R<sub>2</sub> es CO, SO<sub>2</sub>, o CHR<sub>x</sub> en el que R<sub>x</sub> es CF<sub>3</sub>, CN, COR<sub>x1</sub>, COOR<sub>x2</sub>, CONR<sub>x3</sub>R<sub>x3'</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>x4</sub> o SO<sub>2</sub>NR<sub>x5</sub>R<sub>x5'</sub>; y R<sub>x1</sub>, R<sub>x2</sub> y R<sub>x4</sub> son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo inferior que puede estar sustituido; y R<sub>x3</sub>, R<sub>x3'</sub>, R<sub>x5</sub> y R<sub>x5'</sub> son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo inferior que puede estar sustituido, con la condición, sin embargo, de que R<sub>x3</sub> y R<sub>x3'</sub>, y R<sub>x5</sub> y R<sub>x5'</sub>, cada uno independientemente, junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, puedan formar un grupo heterocíclico que puede estar sustituido;

R<sub>3</sub> es un fenilo que puede estar sustituido;

X<sub>1</sub> es CH, CX<sub>1a</sub> o N, en el que X<sub>1a</sub> es un alquilo inferior que puede estar sustituido;

X<sub>2</sub> es CH, CX<sub>2a</sub> o N, en el que:

X<sub>2a</sub> es un alquilo inferior; o

X<sub>2a</sub> es un sustituyente seleccionado entre el <grupo de sustituyentes A<sub>1</sub>>, o alquilo inferior que está sustituido con uno o más de los sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el <grupo de sustituyentes A<sub>1</sub>>, en el que el <grupo de sustituyentes A<sub>1</sub>> es un átomo de halógeno; ciano; hidroxilo; alquilamino inferior; di-alquilamino inferior; alcoxi inferior que puede estar sustituido con uno o más grupos hidroxilo; alquiltio inferior; y alquilsulfonilo inferior; fenilo que puede estar sustituido; o

X<sub>2a</sub> es COOR<sub>x10</sub>, CONR<sub>x20</sub>R<sub>x30</sub>, NHCOR<sub>x10</sub>, NHCONR<sub>x20</sub>R<sub>x30</sub>, NHSO<sub>2</sub>NR<sub>x20</sub>R<sub>x30</sub>, NR<sub>x40</sub>R<sub>x50</sub> o CH<sub>2</sub>NR<sub>x40</sub>R<sub>x50</sub>, en el que:

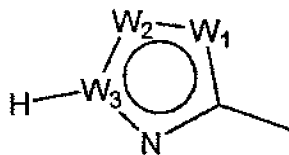
R<sub>x10</sub> es un átomo de hidrógeno o alquilo inferior que puede estar sustituido;

R<sub>x20</sub> y R<sub>x30</sub>, que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno un átomo de hidrógeno, alquilo inferior que puede estar sustituido, o cicloalquilo que puede estar sustituido; o como alternativa, R<sub>x20</sub> y R<sub>x30</sub>, junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, forman un grupo heterocíclico alifático de 5 o 6 miembros que contiene al menos un átomo seleccionado entre N, O y S y que puede estar sustituido; y R<sub>x40</sub> y R<sub>x50</sub>, que pueden ser iguales o diferentes, son un átomo de hidrógeno, alquilo inferior que puede estar sustituido o cicloalquilo que puede estar sustituido; o

X<sub>2a</sub> es un grupo heterocíclico alifático de 5 a 6 miembros que contiene al menos un átomo seleccionado entre N, O y S, y que puede estar sustituido, en el que dos átomos de hidrógeno que están enlazados al mismo átomo de carbono del grupo heterocíclico alifático pueden estar sustituidos con oxo y dos átomos de carbono colindantes que constituyen el anillo heterocíclico alifático pueden formar un doble enlace; o un alquilo inferior que está sustituido con el grupo heterocíclico alifático; o

X<sub>2a</sub> es un grupo heterocíclico aromático de 5 a 6 miembros que contiene al menos un átomo seleccionado entre N, O y S y que puede estar sustituido; o un alquilo inferior que está sustituido con el grupo heterocíclico aromático;

$X_3$  es CH,  $CX_{3a}$  o N, en el que  $X_{3a}$  es un alquilo inferior que puede estar sustituido; con la condición, sin embargo, de que entre  $X_1$ ,  $X_2$  y  $X_3$ , el número de nitrógenos sea 0 o 1;  
W es el siguiente resto:



en el que:

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

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

$W_3$  es C o N; y

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

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

(i) una preparación que comprende, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, un compuesto representado por la Fórmula (I) descrita anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

(ii) una preparación que comprende, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, un agente antitumoral que se selecciona de entre el grupo que consiste en agentes antitumorales alquilantes, antimetabolitos antitumorales, antibióticos antitumorales, agentes antitumorales derivados de plantas, compuestos de coordinación de platino antitumorales, derivados antitumorales de la camptotecina, inhibidores antitumorales de la tirosina quinasa, anticuerpos monoclonales, interferones, modificadores de la respuesta biológica y otros agentes antitumorales así como sal(es) farmacéuticamente aceptable(s) de los mismos, en la que:

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

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

el antibiótico antitumoral es actinomicina D, doxorubicina, daunorrubicina, neocarzinostatina, bleomicina, peplomycin, mitomicina C, aclarrubicina, pirarubicina, epirubicina, zinostatina estimalamer, idarrubicina, sirolimus o valrubicina;

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

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

el derivado antitumoral de la camptotecina es irinotecan, topotecán o camptotecina;

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

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

el interferón es el interferón  $\alpha$ , interferón  $\alpha$ -2a, interferón  $\alpha$ -2b, interferón  $\beta$ , interferón  $\gamma$ -1a o interferón  $\gamma$ -n1;

el modificador de la respuesta biológica es krestina, lentinan, sizofirán, picibanil o ubenimex; y

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

La invención además se refiere a una composición farmacéutica que comprende, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, un compuesto representado por la Fórmula (I) descrita anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente antitumoral que se selecciona de entre el grupo que consiste en agentes antitumorales alquilantes, antimetabolitos antitumorales, antibióticos antitumorales, agentes antitumorales derivados de plantas, compuestos de coordinación de platino antitumorales, derivados antitumorales de la camptotecina, inhibidores antitumorales de la tirosina quinasa, anticuerpos monoclonales, modificadores de la respuesta biológica y otros agentes antitumorales (aquí, la definición de cada agente antitumoral es la misma que se ha definido anteriormente en el presente documento) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La invención se refiere además a un compuesto representado por la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente antitumoral que se

selecciona de entre el grupo que consiste en agentes antitumorales alquilantes, antimetabolitos antitumorales, antibióticos antitumorales, agentes antitumorales derivados de plantas, compuestos de coordinación antitumorales de platino, derivados antitumorales de la camptotecina, inhibidores antitumorales de la tirosina quinasa, anticuerpos monoclonales, modificadores de la respuesta biológica y otros agentes antitumorales (aquí, la definición de cada agente antitumoral es la misma que se ha definido anteriormente en el presente documento) o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de los mismos, para su uso en el tratamiento del cáncer, en el que la combinación se administra simultáneamente, por separado o secuencialmente.

Además, la invención se refiere al uso de un inhibidor de Aurora selectivo de A en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer, y también se refiere a una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de Aurora selectivo de A para su uso en el tratamiento del cáncer en un mamífero (particularmente en un ser humano); y una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de Aurora selectivo de A en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente antitumoral para su uso en el tratamiento del cáncer en un mamífero (particularmente un ser humano).

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

A continuación, se explicarán los símbolos y términos utilizados en la presente memoria descriptiva.

La expresión "alquilo inferior" en la Fórmula (1) anterior, representa un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y los ejemplos del mismo incluyen, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, pentilo y hexilo, prefiriéndose entre estos metilo.

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

El "grupo heterocíclico " en la Fórmula (I) se refiere a un "grupo heterocíclico aromático" o "grupo heterocíclico alifático". Aquí, el "grupo heterocíclico aromático" se refiere a un grupo heterocíclico aromático que contiene, además de uno o más átomos de carbono, al menos un heteroátomo, tal como un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o similares, y los ejemplos del mismo incluyen un grupo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros, un grupo heterocíclico de anillo condensado formado por fusión de un anillo de 3 a 8 miembros al grupo heterocíclico monocíclico, y similares. Específicamente, pueden mencionarse un grupo tienilo, un grupo pirrolilo, un grupo tiazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo piridilo, un grupo pirazinilo, un grupo pirimidinilo, un grupo piridazinilo, un grupo isoxazolilo, un grupo isoquinolilo, un grupo isoindolilo, un grupo indazolilo, un grupo indolilo, un grupo quinoxalinilo, un grupo quinolilo, un grupo benzoimidazolilo, un grupo benzofuranilo y similares. Por otro lado, el "grupo heterocíclico alifático" se refiere a un grupo heterocíclico alifático saturado o insaturado que contiene, además de uno o más átomos de carbono, al menos un átomo seleccionado entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre además de átomos de carbono, y que tiene un anillo monocíclico o un anillo condensado bicíclico o trícíclico. Los ejemplos del mismo incluyen un grupo azetidilo, un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo, un grupo piperazinilo, un grupo morfolino, un grupo tetrahidrofuranoilo, un grupo imidazolidinilo, un grupo tiomorfolino, un grupo tetrahidroquinolilo, un grupo tetrahidroisoquinolilo y similares.

La expresión "grupo heterocíclico alifático de 5 o 6 miembros" en la Fórmula (I) anterior, representa un grupo cíclico alifático de 5 o 6 miembros que contiene al menos un átomo seleccionado entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, además de átomos de carbono, y los ejemplos del mismo incluyen pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolino, tetrahidrofuranoilo, imidazolidinilo y tiomorfolino. Además, para el grupo heterocíclico alifático, dos átomos de hidrógeno que están enlazados al mismo átomo de carbono pueden estar sustituidos con un grupo oxo, y también, los átomos de carbono adyacentes que constituyen el anillo del grupo heterocíclico alifático pueden estar enlazados doblemente.

La expresión "grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros" en la Fórmula (I) anterior, representa un grupo cíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene al menos un átomo seleccionado entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, además de átomos de carbono, y los ejemplos del mismo incluyen tienilo, pirrolilo, furilo, tiazolilo, imidazolilo y oxazolilo.

La expresión "átomo de halógeno" en la Fórmula (I) anterior es, por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo. Entre ellos, se prefiere, por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro o un átomo de bromo.

La expresión "alquilamino inferior" en la Fórmula (I) anterior, representa un grupo en el que el amino está N-sustituido con el "alquilo inferior" descrito anteriormente, y los ejemplos del mismo incluyen N-metilamino, N-etilamino, N-propilamino, N-isopropilamino, N-butilamino, N-isobutilamino, N-*terc*-butilamino, N-pentilamino y N-hexilamino.

- La expresión "di-alquilamino inferior" en la Fórmula (I) anterior, representa un grupo en el que el amino está *N,N*-disustituido con el "alquilo inferior" descrito anteriormente, y los ejemplos del mismo incluyen *N,N*-dimetilamino, *N,N*-dietilamino, *N,N*-dipropilamino, *N,N*-diisopropilamino, *N,N*-dibutilamino, *N,N*-diisobutilamino, *N,N*-di-*tert*-butilamino, *N,N*-dipentilamino, *N,N*-dihexilamino, *N*-etil-*N*-metilamino y *N*-metil-*N*-propilamino.
- 5 La expresión "alquilsulfonilo inferior" en la Fórmula (I) anterior, representa un grupo en el que el "alquilo inferior" descrito anteriormente está enlazado a un sulfonilo, y los ejemplos del mismo incluyen metilsulfonilo, etilsulfonilo y butilsulfonilo.
- 10 La expresión "alquilsulfonilamino inferior" en la Fórmula (I) anterior, representa un grupo en el que el "alquilsulfonilo inferior" descrito anteriormente está enlazado a un amino, y los ejemplos del mismo incluyen metilsulfonilamino, etilsulfonilamino y butilsulfonilamino.
- 15 La expresión "alcoxi inferior" en la Fórmula (I) anterior, representa un grupo en el que el "alquilo inferior" está enlazado a un átomo de oxígeno, y los ejemplos del mismo incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, *tert*-butoxi, pentiloxi, neopentiloxi, hexiloxi e isohexiloxi.
- 20 La expresión "alcoxycarbonilo inferior" en la Fórmula (I) anterior, representa un grupo en el que el "alcoxi inferior" está enlazado a un carbonilo, y los ejemplos del mismo incluyen metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, butoxycarbonilo, isobutoxycarbonilo, sec-butoxycarbonilo, *tert*-butoxycarbonilo, pentiloxycarbonilo, neopentiloxycarbonilo, hexiloxycarbonilo e isohexiloxycarbonilo.
- 25 La expresión "alcoxycarbonilamino inferior" en la Fórmula (I) anterior, representa un grupo en el que el "alcoxycarbonilo inferior" está enlazado a un amino, y los ejemplos del mismo incluyen metoxycarbonilamino, etoxycarbonilamino, propoxycarbonilamino, isopropoxycarbonilamino, butoxycarbonilamino, isobutoxycarbonilamino, sec-butoxycarbonilamino, *tert*-butoxi-carbonilamino, pentiloxycarbonilamino, neopentiloxycarbonilamino, hexiloxycarbonilamino e isohexiloxycarbonilamino.
- 30 La expresión "alcanoílo inferior" en la Fórmula (I) anterior, representa un grupo en el que el "alquilo inferior" descrito anteriormente está enlazado a un carbonilo, y los ejemplos del mismo incluyen acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, pivaloilo y pentanoílo.
- 35 La expresión "alcanoiloxi inferior" en la Fórmula (I) anterior, representa un grupo en el que el "alcanoílo inferior" descrito anteriormente está enlazado a un átomo de oxígeno, y los ejemplos del mismo incluyen acetiloxi, propioniloxi, butiriloxi, isobutiriloxi, valeriloxi, isovaleriloxi, pivaloiloxi y pentanoiloxi.
- 40 La expresión "inhibidor selectivo de Aurora A" que se utiliza en la presente especificación es un compuesto o un fármaco que inhibe selectivamente la Aurora A en comparación con la Aurora B. El "inhibidor selectivo de Aurora A" preferentemente es un compuesto o un fármaco cuyas actividades inhibitoras contra Aurora A son al menos de diez veces las actividades contra la Aurora B; y más preferentemente un compuesto o un fármaco cuyas actividades inhibitoras contra Aurora A son al menos cien veces las actividades contra Aurora B.
- 45 La explicación de la expresión "sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo" o la expresión "vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable" que se utiliza en la especificación se dará más adelante.
- 50 La expresión "tratamiento del cáncer" como se utiliza en la especificación significa la inhibición del crecimiento celular del cáncer por la administración de un agente antitumoral a un paciente de cáncer. Preferentemente, este tratamiento posibilita la retrogresión del crecimiento del cáncer, es decir, la reducción en el tamaño medible del cáncer. Más preferentemente, tal tratamiento elimina completamente el cáncer.
- 55 El término "cáncer" como se utiliza en la especificación se refiere a cáncer sólido y cáncer hematopoyético. Aquí, ejemplos de cáncer sólido incluyen tumor cerebral, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de esófago, cáncer de tiroides, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de mama, cáncer de estómago, cáncer de vesícula y conductos biliares, cáncer de hígado, cáncer de páncreas, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de ovarios, corioepitelioma, cáncer uterino, cáncer de cuello del útero, cáncer de pelvis renal y ureteral, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, cáncer peneano, cáncer testicular, cáncer embrionario, tumor de Wilms, cáncer de piel, melanoma maligno, neuroblastoma. Osteosarcoma, tumor de Ewing y sarcoma de tejidos blandos. Por otra parte, ejemplos de cáncer hematopoyético incluyen leucemia aguda, leucemia linfática crónica, leucemia mielocítica crónica, policitemia vera, linfoma maligno, mieloma múltiple y linfoma no Hodgkin.
- 60 El término "preparación" como se utiliza en la especificación incluye preparaciones orales y preparaciones parenterales. Ejemplos de preparaciones orales incluyen comprimidos, cápsulas, polvos y gránulos, mientras que ejemplos de preparaciones parenterales incluyen preparaciones líquidas esterilizadas tales como soluciones o
- 65

suspensiones, específicamente inyecciones o infusiones gota a gota. Preferentemente son inyecciones intravenosas e infusiones intravenosas gota a gota, y más preferentemente infusiones intravenosas gota a gota.

La expresión “preparación combinada” como se utiliza en la especificación se refiere a la que comprende dos o más preparaciones para su administración simultánea, por separado o secuencial en el tratamiento, y tal preparación puede ser una preparación denominada tipo kit o una composición farmacéutica. La expresión “preparación combinada” también incluye la que tiene una o más preparaciones que se combinan además con la preparación combinada que comprende dos preparaciones separadas que se utilizan en el tratamiento del cáncer.

Las dos preparaciones separadas descritas anteriormente se pueden combinar además con, en combinación con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, al menos una preparación que comprende al menos un agente antitumoral que se selecciona de entre el grupo que consiste en agentes antitumorales alquilantes, antimetabolitos antitumorales, antibióticos antitumorales, agentes antitumorales derivados de plantas, compuestos de coordinación de platino antitumorales, derivados antitumorales de la camptotecina, inhibidores antitumorales de la tirosina quinasa, anticuerpos monoclonales, modificadores de la respuesta biológica y otros agentes antitumorales (aquí, la definición de cada agente antitumoral es la misma que se ha definido anteriormente en el presente documento) o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de los mismos. En este caso, la al menos una preparación mencionada anteriormente que además se ha combinado se puede administrar simultáneamente, por separado o secuencialmente con respecto a las dos preparaciones separadas. Por ejemplo, una preparación combinada que comprende tres preparaciones puede incluir la que está comprendida por una preparación que incluye una preparación que contiene el compuesto representado por la Fórmula (I) anterior, una preparación que contiene 5-fluorouracilo y una preparación que contienen leucovorina.

Aquí, en la preparación combinada mencionada anteriormente, una de las dos o ambas preparaciones pueden ser una preparación oral; y también una puede ser una preparación oral, mientras que la otra puede ser una preparación parenteral (inyecciones o infusiones gota a gota).

El término “preparación” de acuerdo con la invención habitualmente puede comprender una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Esta técnica de formulación se considera que está en el conocimiento técnico común de los expertos habituados en la técnica pertinente y se conocen bien. Preferentemente, las preparaciones orales, infusiones intravenosas gota a gota o inyecciones se pueden preparar en combinación con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, por varios métodos que se conocen bien en la técnica.

En el caso de que se utilice la preparación combinada de acuerdo con la invención, el término “administración” como se utiliza en la presente especificación se refiere a la administración parenteral y/o la administración oral, y preferentemente la administración vía oral. Por lo tanto, cuando se administra una preparación combinada, ambas administraciones pueden ser parenterales; una administración puede ser parenteral mientras que la otra puede ser oral; o ambas administraciones pueden ser orales. Preferentemente, ambas preparaciones de la preparación combinada se administran por vía oral. Aquí, la expresión “administración parenteral” es, por ejemplo, la administración intravenosa, la administración subcutánea o la administración intramuscular, y preferentemente es la administración intravenosa. Incluso cuando se combinan y administran tres o más preparaciones, cada preparación se puede administrar por vía oral.

En la realización de la presente invención, un compuesto representado por la Fórmula (I) anterior se puede administrar simultáneamente con otro(s) agente(s) antitumoral(es). Además, es posible administrar el compuesto representado por la Fórmula (I) anterior primero y luego otro agente antitumoral consecutivamente, o alternativamente es posible administrar otro agente antitumoral primero y luego el compuesto representado por la Fórmula (I) anterior consecutivamente. También es posible administrar el compuesto representado por la Fórmula (I) anterior primero y luego administrar otro agente antitumoral por separado después de un rato, o de manera alternativa es posible administrar otro agente antitumoral primero y luego por separado administrar el compuesto representado por la Fórmula (I) anterior después de un rato. El orden y el intervalo de tiempo de la administración puede seleccionarlo apropiadamente un experto en la técnica de acuerdo con, por ejemplo, la presentación que contiene el compuesto representado por la Fórmula (I) anterior que se utilice y la preparación que contiene un agente antitumoral que se utilice en combinación con el mismo, el tipo de las células cancerosas que se va a tratar y la afección del paciente. Por ejemplo, en el caso de la administración del compuesto representado por la Fórmula (I) anterior y paclitaxel o docetaxel, preferentemente el paclitaxel o el docetaxel se administra primero, y luego el compuesto representado por la Fórmula (I) anterior se administra secuencialmente o por separado después de un rato.

El término “simultáneamente” como se utiliza en la especificación se refiere al uso de preparaciones para el tratamiento sustancialmente al mismo tiempo, mientras que la expresión “por separado” se refiere al uso por separado de las preparaciones para el tratamiento en diferentes tiempos, tal que, por ejemplo, un agente se utiliza el primer día y el otro agente se utiliza el segundo día del tratamiento. El término “secuencialmente” se refiere al uso de las preparaciones en un orden tal que, por ejemplo, un agente se utiliza primero y el otro agente se utiliza tras un periodo de tiempo determinado para el tratamiento.

La expresión “agente alquilante antitumoral” como se utiliza en la presente especificación se refiere a un agente alquilante que tiene actividad antitumoral, y la expresión “agente alquilante” en el presente documento se refiere en general a un agente que dona un grupo alquilo en la reacción de alquilación en la que un átomo de hidrógeno de un compuesto orgánico se sustituye con un grupo alquilo. La expresión “agente alquilante antitumoral” se puede ejemplificar con el óxido de mostaza N nitrogenada, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán, busulfán, mitobronitol, carbocona, tiotepa, ranimustina, nimustina, temozolomida o carmustina.

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

La expresión “antibiótico antitumoral” como se utiliza en la especificación se refiere a un antibiótico que tiene actividad antitumoral, y el “antibiótico” en el presente documento incluye sustancias que están producidas por microorganismos o por síntesis orgánica 3 inhiben el crecimiento celular y otras funciones de microorganismos y de otros organismos vivos. La expresión “antibiótico antitumoral” se puede ejemplificar por actinomicina D, doxorubicina, daunorrubicina, neocarzinostatina, bleomicina, peplomycin, mitomicina C, aclarrubicina, pirarubicina, epirubicina, zinostatina, estimalamer, idarrubicina, sirolimus o valrubicina.

La expresión “agente tumoral derivado de plantas” como se utiliza en la especificación incluye compuestos que tienen actividades antitumorales que se originan de plantas, o compuestos preparados aplicando una modificación química a los compuestos anteriores. La expresión “agente antitumoral derivado de plantas” se puede ejemplificar por vincristina, vinblastina, vindesina, etopósido, sobuzoxano, docetaxel, paclitaxel o vinorelbina, y se prefieren el docetaxel y paclitaxel.

La expresión “derivado antitumoral de la camptotecina” como se utiliza en la especificación se refiere a compuestos que están relacionados estructuralmente con la camptotecina y que inhiben el crecimiento celular canceroso, incluyendo la camptotecina per se. La expresión “derivado antitumoral de la camptotecina” no se limita particularmente a, pero se puede ejemplificar por, camptotecina, 10-hidroxycamptotecina, topotecán, irinotecan o 9-aminocamptotecina, siendo preferidos la camptotecina, topotecán e irinotecan. Además, el irinotecan se metaboliza in vivo y muestra un efecto antitumoral como SN-38. Se cree que los mecanismos de acción y la actividad de los derivados de la camptotecina son virtualmente los mismos que los de la camptotecina (por ejemplo, Nitta, et al., Gan to Kagaku Ryoho, 14, 850-857 (1987)).

La expresión “compuesto de coordinación antitumoral de platino (complejo de platino)” como se utiliza en la especificación se refiere a un compuesto de coordinación de platino que tiene actividad antitumoral, y la expresión “compuesto de coordinación de platino” en el presente documento se refiere a compuesto de coordinación de platino que proporciona platino en forma de ion. Los compuestos de platino preferidos incluyen cisplatino; cis-diaminodiacuoplatino (II)- ion; cloruro de cloro(dietilenotriamina)-platino (II); dicloro (etilenodiamina)-platino (II); diamina (1,1-ciclobutanodicarboxilato) platino (II) (carboplatino); espiroplatino; iproplatino; diamina (2-etilmalonato) platino (II); etilenodiamina malonato platino (II); acua (1,2-diaminodiciclohexano) sulfatoplatino (II); acua (1,2-diaminodiciclohexano) malonato platino (II); (1,2-diaminociclohexano) malonato platino (II); (4- carboxifalato) (1,2-diaminociclohexano) platino (II); (1,2-diaminociclohexano)-(isocitrato) platino (II); (1,2-diaminociclohexano) oxalato platino (II); ormaplatino; tetraplatino; carboplatino, nedaplatino y oxaliplatino, y se prefieren el carboplatino u oxaliplatino. Además, otros compuestos de coordinación de platino mencionados en la especificación se conocen y están disponibles comercialmente y/o producibles por un experto habituado en la técnica por técnicas convencionales.

La expresión “inhibidor tirosina quinasa antitumoral” como se utiliza en la especificación se refiere a un inhibidor de la tirosina quinasa que tiene actividad antitumoral, y la expresión inhibidor tirosina quinasa” en el presente documento se refiere a una sustancia química que inhibe la “tirosina quinasa” la cual transfiere un grupo  $\gamma$ -fosfato de ATP a un grupo hidroxilo de una tirosina específica en una proteína. La expresión “inhibidor de la tirosina quinasa antitumoral” se puede ejemplificar por gefitinib, imatinib, sorafenib, sunitinib, dasatinib, o erlotinib.

La expresión “anticuerpo monoclonal” como se utiliza en la especificación, que también se conoce como anticuerpo clonal único, se refiere a un anticuerpo que se produce por una célula productora de anticuerpos monoclonales, y ejemplos de los mismos incluyen cetuximab, rituximab, bevacizumab, alemtuzumab y trastuzumab.

El término “interferón” como se utiliza en la especificación se refiere a un interferón que tiene actividad antitumoral, y es una glucoproteína que tiene un peso molecular de aproximadamente 20.000 que se produce y se segrega por la mayoría de las células animales en una infección vírica. No solo tiene el efecto de inhibir el crecimiento vírico sino también varios mecanismos efectores que incluyen la inhibición del crecimiento de células (en particular, células tumorales) y aumenta la actividad de los linfocitos citolíticos naturales, designándose por lo tanto como un tipo de



citoquina. Ejemplos de “interferón” incluyen el interferón  $\alpha$ , interferón  $\alpha$ -2a, interferón  $\alpha$ -2b, interferón  $\beta$ , interferón  $\gamma$ -1a o interferón  $\gamma$ -n1.

La expresión “modificador de la respuesta biológica” como se utiliza en la especificación se denomina modificador de la respuesta biológica o BRM y es en general el término genérico para sustancias o fármacos para modificar los mecanismos de defensa de organismos vivos o respuestas biológicas tales como la supervivencia, el crecimiento o la diferenciación de las células tisulares con el fin de dirigirlos para que sean útiles para un individuo contra un tumor, infección u otras enfermedades. Ejemplos del “modificador de la respuesta biológica” incluyen krestina, lentinan, sizofirán, picibanil y ubenimex.

La expresión “otro agente antitumoral” como se utiliza en la especificación se refiere a un agente antitumoral que no pertenece a cualquiera de los agentes descritos anteriormente que tiene actividades antitumorales. Ejemplos del “otro agente antitumoral” incluyen mitoxantrona, L-asparaginasa, procarbazona, dacarbazina, hidroxycarbamida, pentostatina, tretinoína, alefacept, darbepoetina alfa, anastrozol, exemestano, bicalutamida, leuprorelina, flutamida, fulvestrant, pegaptamib octasódico, denileucina diftotox, aldesleucina, tiotropina alfa, trióxido arsénico, borteomib, capecitabina o goserelina.

Las expresiones descritas anteriormente “agente alquilante antitumoral”, “metabolito antitumoral”, “antibiótico antitumoral”, “agente antitumoral derivado de plantas”, “compuesto antitumoral de coordinación de platino”, “derivado de la camptotecina antitumoral”, “inhibidor de la tirosina quinasa antitumoral”, “anticuerpo monoclonal”, “interferón”, “modificador de la respuesta biológica” y “otro agente antitumoral” se conocen y/o están disponibles comercialmente o los puede producir un experto en la técnica por métodos conocidos per se o por métodos bien conocidos o convencionales. El proceso para la preparación del gefitinib se describe por ejemplo en el documento USP N° 5.770.599; el proceso para la preparación del cetuximab se describe por ejemplo, en el documento WO 96/40210; el proceso para la preparación del bevacizumab se describe, por ejemplo, en el documento WO 94/10202; el proceso para la preparación del oxaliplatino se describe, por ejemplo, en los documentos USP N°s 5.420.319 y 5.959.133; el proceso para la preparación de la gemcitabina se describe, por ejemplo, en los documentos USP N°s 5.434.254 y 5.223.608; y el proceso para la preparación de la camptotecina se describe en los documentos USP N°s 5.162.532, 5.247.089, 5.191.082, 5.200.524, 5.243.050 y 5.321.140; el proceso para la preparación del irinotecan se describe, por ejemplo, en el documento USP N° 4.604.463; el proceso para la preparación del topotecan se describe, por ejemplo, en USP N° 5.734.056; el proceso para la preparación de la temozolomida se describe, por ejemplo, en el documento JP-B N° 4-5029; y el proceso para la preparación del rituximab se describe, por ejemplo, en JP-W N° 2-503143.

Los agentes alquilantes antitumorales mencionados anteriormente están disponibles comercialmente, como se ejemplifica por los siguientes: óxido de mostaza N nitrogenada en Mitsubishi Pharma Corp. como Nitromin (nombre comercial); ciclofosfamida en Shionogi & Co., Ltd. como Endoxan (nombre comercial); ifosfamida en Shionogi & Co., Ltd. como Ifomide (nombre comercial); melfalán en GlaxoSmithKline Corp. como Alkeran (nombre comercial); busulfán en Takeda Pharmaceutical Co., Ltd. como Mablin (nombre comercial); mitobronitol en Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd. como Myebrol (nombre comercial); carbocona en Sankyo Co., Ltd. como Esquinon (nombre comercial); tiotepa en Sumitomo Pharmaceutical Co., Ltd. como Tespamin (nombre comercial); ranimustina en Mitsubishi Pharma Corp. como Cymerin (nombre comercial); nimustina en Sankyo Co., Ltd. como Nidran (nombre comercial); temozolomida en Schering Corp. como Temodar (nombre comercial); y carmustina en Guilford Pharmaceuticals Inc. como Gliadel Wafer (nombre comercial).

Los metabolitos antitumorales mencionados anteriormente están disponibles comercialmente, como se ejemplifica por los siguientes: metotrexato en Takeda Pharmaceutical Co., Ltd. como Metotrexato (nombre comercial); ribósido de 6-mercaptopurina en Aventis Corp. como Thioguanosine (nombre comercial); mercaptopurina en Takeda Pharmaceutical Co., Ltd. como Leukerin (nombre comercial); 5-fluorouracilo en Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd. como 5-FU (nombre comercial); tegafur en Taiho Pharmaceutical Co., Ltd. como Futraful (nombre comercial); doxifluridina en Nippon Roche Co., Ltd. como Furutulon (nombre comercial); carmofur en Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd. como Yamafur (nombre comercial); citarabina en Nippon Shinyaku Co., Ltd. como Cylocide (nombre comercial); ocfosfato de citarabina en Nippon Kayaku Co., Ltd. como Strasid (nombre comercial); enocitabina en Asahi Kasei Corp. como Sanrabin (nombre comercial); S-1 en Taiho Pharmaceutical Co., Ltd. como TS-1 (nombre comercial); gemcitabina en Eli Lilly & Co. como Gemzar (nombre comercial); fludarabina en Nippon Schering Co., Ltd. como Fludara (nombre comercial); and pemetrexed disódico en Eli Lilly & Co. como Alimta (nombre comercial).

Los antibióticos antitumorales mencionados anteriormente están disponibles comercialmente, como se ejemplifica por los siguientes: actinomicina D en Banyu Pharmaceutical Co., Ltd. como Cosmegen (nombre comercial); doxorubicina en Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd. como adriacin (nombre comercial); daunorrubicina en Meiji Seika Kaisha Ltd. como Daunomicina; neocarzinostatina en Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd. como Neocarzinostatina (nombre comercial); bleomicina en Nippon Kayaku Co., Ltd. como Bleo (nombre comercial); pepomicina en Nippon Kayaku Co., Ltd. como Pepro (nombre comercial); mitomicina C en Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd. como Mitomicina (nombre comercial); aclarrubicina en Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd. como Aclacinon (nombre comercial); pirarubicina en Nippon Kayaku Co., Ltd. como Pinorubicin (nombre comercial); epirubicina en Pharmacia Corp. como Pharmorubicin (nombre comercial); zinostatina estimalamer en Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd. como Smancs (nombre comercial); idarubicina en Pharmacia Corp. como Idamycin (nombre comercial); sirolimus en Wyeth Corp.

como Rapamune (nombre comercial); y valrubicina en Anthra Pharmaceuticals Inc. como Valstar (nombre comercial).

Los agentes antitumorales derivados de plantas mencionados anteriormente están disponibles comercialmente, como se ejemplifica por los siguientes: vincristina en Shionogi & Co., Ltd. como Oncovin (nombre comercial); vinblastina en Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd. como Vinblastina (nombre comercial); vindesina en Shionogi & Co., Ltd. como Fildesin (nombre comercial); etopósido en Nippon Kayaku Co., Ltd. como Lastet (nombre comercial); sobuzoxano en Zenyaku Kogyo Co., Ltd. como Perazolin (nombre comercial); docetaxel en Aventis Corp. como Taxotere (nombre comercial); paclitaxel en Bristol-Myers Squibb Co. como Taxol (nombre comercial); y vinorelbina en Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd. como Navelbine (nombre comercial).

Los compuestos antitumorales de coordinación de platino mencionados anteriormente están disponibles comercialmente, como se ejemplifican por los siguientes: cisplatino en Nippon Kayaku Co., Ltd. como Randa (nombre comercial); carboplatino en Bristol-Myers Squibb Co. como Paraplatin (nombre comercial); nedaplatino en Shionogi & Co., Ltd. como Aqupla (nombre comercial); y oxaliplatino en Sanofi- Synthelabo Co. como Eloxatin (nombre comercial).

Los derivados antitumorales de la camptotecina mencionados anteriormente están disponibles comercialmente, como se ejemplifica por los siguientes ejemplos: irinotecán en Yakult Honsha Co., Ltd. como Campto (nombre comercial); topotecán en GlaxoSmithKline Corp. como Hycamtin (nombre comercial); y camptotecina en Aldrich Chemical Co., Inc., EE. UU.

Los inhibidores de la tirosina quinasa antitumorales mencionados anteriormente están disponibles comercialmente, como se ejemplifica por los siguientes: gefitinib en AstraZeneca Corp. como Iressa (nombre comercial); imatinib en Novartis AG como Gleevec (nombre comercial); sorafenib en Bayer como Nexavar (nombre comercial); sunitinib en Pfizer como Sutent (nombre comercial); dasatinib en Bristol Myers Squibb como Sprycel (nombre comercial); y erlotinib en OSI Pharmaceuticals Inc. como Tarceva (nombre comercial).

Los anticuerpos monoclonales mencionados anteriormente están disponibles comercialmente, como se ejemplifica por los siguientes: cetuximab en Bristol-Myers Squibb Co. como Erbitux (nombre comercial); bevacizumab en Genentech, Inc. como Avastin (nombre comercial); rituximab en Biogen Idec Inc. como Rituxan (nombre comercial); alemtuzumab en Berlex Inc. como Campath (nombre comercial); y trastuzumab en Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. como Herceptin (nombre comercial).

Los interferones mencionados anteriormente están disponibles comercialmente, como se ejemplifica por los siguientes: interferón  $\alpha$  en Sumitomo Pharmaceutical Co., Ltd. como Sumiferon (nombre comercial); interferón  $\alpha$ -2a en Takeda Pharmaceutical Co., Ltd. como Canferon-A (nombre comercial); interferón  $\alpha$ -2b en Schering-Plough Corp. como Intron A (nombre comercial); interferón P en Mochida Pharmaceutical Co., Ltd. como IFN $\beta$  (nombre comercial); interferón  $\gamma$ -1a en Shionogi & Co., Ltd. como Imunomax- $\gamma$  (nombre comercial); e interferón  $\gamma$ -nl en Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. como Ogamma (nombre comercial).

Los modificadores de la respuesta biológica mencionados anteriormente están disponibles comercialmente, como se ejemplifica por los siguientes: krestina en Sankyo Co., Ltd. como krestin (nombre comercial); lentinan en Aventis Corp. como Lentinan (nombre comercial); sizofirán en Kaken Seiyaku Co., Ltd. como Sonifiran (nombre comercial); picibanil en Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. como Picibanil (nombre comercial); y ubenimex en Nippon Kayaku Co., Ltd. como Bestatin (nombre comercial).

Los otros agentes antitumorales mencionados anteriormente están disponibles comercialmente, como se ejemplifica por los siguientes: mitoxantrona en Wyeth Lederle Japan, Ltd. como Novantrone (nombre comercial); L-asparaginasa en Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd. como Leunase (nombre comercial); procarbazona en Nippon Roche Co., Ltd. como Natulan (nombre comercial); dacarbazina en Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd. como Dacarbazine (nombre comercial); hidroxycarbamida en Bristol-Myers Squibb Co. como Hydrea (nombre comercial); pentostatina en Kagaku Oyobi Kessei Ryoho Kenkyusho como Coforin (nombre comercial); tretinoina en Nippon Roche Co., Ltd. como Vesanoide (nombre comercial); alefacept en Biogen Idec Inc. como Amevive (nombre comercial); darbepoetina alfa en Amgen Inc. como Aranesp (nombre comercial); anastrozol en AstraZeneca Corp. como Arimidex (nombre comercial); exemestano en Pfizer Inc. como Aromasin (nombre comercial); bicalutamida en AstraZeneca Corp. como Casodex (nombre comercial); leuprorelina en Takeda Pharmaceutical Co., Ltd. como Leuplin (nombre comercial); flutamida en Schering-Plough Corp. como Eulexin (nombre comercial); fulvestrant en AstraZeneca Corp. como Faslodex (nombre comercial); pegaptamib octasódico en Gilead Sciences, Inc. como Macugen (nombre comercial); denileucina diftiox en Ligand Pharmaceuticals Inc. como Ontak (nombre comercial); aldesleucina en Chiron Corp. como Proleukin (nombre comercial); tirotropina alfa en Genzyme Corp. como Thyrogen (nombre comercial); trióxido de arsénico en Cell Therapeutics, Inc. como Trisenox (nombre comercial); bortezomib en Millennium Pharmaceuticals, Inc. como Velcade (nombre comercial); capecitabina en Hoffmann-La Roche, Ltd. como Xeloda (nombre comercial); y goserelina en AstraZeneca Corp. como Zoladex (nombre comercial).

La expresión "agente antitumoral" como se utiliza en la especificación incluye los descritos anteriormente "agente alquilante antitumoral", "antimetabolito antitumoral", "antibiótico antitumoral", "agente antitumoral derivado de plantas", "compuesto de coordinación de platino antitumoral", "derivado antitumoral de la camptotecina", "inhibidor de la tirosina

quinasa antitumoral", "anticuerpo monoclonal", "interferón", "modificador de la respuesta biológica" y "otro agente antitumoral".

La expresión "derivado de aminopiridina" como se utiliza en la memoria descriptiva incluye, pero sin limitación, cualquier compuesto que tenga un grupo piridilo o un grupo análogo de piridina, estando cualquiera de los mismos sustituido con un grupo amino. Esto se ilustra mediante un compuesto de la Fórmula General (I) anterior, y preferentemente uno cualquiera de los compuestos de (a) a (f) que se mencionan a continuación:

- un compuesto que es:
- (a) 1-(3-cloro-2-fluorobenzoi)-4-((6-(1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-ol (ejemplo 2);
  - (b) 5-(1-(2-fluoro-3-(trifluorometil)benzoi)-4-((6-(1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2 (3H)-ona (ejemplo 9);
  - (c) 5-(1-(3-cloro-2-fluorobenzoi)-4-((6-(1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2 (3H)-ona (ejemplo 10);
  - (d) 5-(4-((6-(1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)-1-((2-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (ejemplo 14);
  - (e) 5-(1-(3-cloro-2-fluorobenzoi)-4-((4-fenil-6-(1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2 (3H)-ona (ejemplo 17); o
  - (f) 5-(4-((6-(1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)-1-(2,2,2-trifluoro-1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2 (3H)-ona (ejemplo 19);

o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo.

Algunas realizaciones del compuesto representado por la Fórmula General (I) anterior se ilustrarán con mayor detalle.

$R_1$  es F, CN,  $\text{COOR}_{a1}$ ,  $\text{CONR}_{a2}\text{R}_{a2}'$ ,  $\text{NR}_{a3}\text{COR}_{a3}'$ ,  $\text{CONR}_{a4}\text{OR}_{a4}'$ ,  $\text{Na}_5\text{CONR}_{a5}'\text{R}_{a5}''$ ,  $\text{NR}_{a6}\text{COOR}_{a6}'$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}_{a7}\text{R}_{a7}'$ ,  $\text{NR}_{a8}\text{SO}_2\text{R}_{a8}'$ ,  $\text{COR}_{a9}$ ,  $\text{SO}_2\text{R}_{a10}$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{OR}_{a11}$ ,  $\text{NR}_{a12}\text{R}_{a12}'$ , un alquilo inferior que puede estar sustituido o un grupo heterocíclico que puede estar sustituido, en el que:

$\text{R}_{a1}$ ,  $\text{R}_{a3}$ ,  $\text{R}_{a4}$ ,  $\text{R}_{a5}$ ,  $\text{R}_{a6}$  y  $\text{R}_{a8}$  son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo inferior que puede estar sustituido;  $\text{R}_{a2}$ ,  $\text{R}_{a2}'$ ,  $\text{R}_{a5}'$ ,  $\text{R}_{a5}''$ ,  $\text{R}_{a7}$ ,  $\text{R}_{a7}'$ ,  $\text{R}_{a12}$  y  $\text{R}_{a12}'$  son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo inferior que puede estar sustituido, con la condición, sin embargo, de que  $\text{R}_{a2}$  y  $\text{R}_{a2}'$ ;  $\text{R}_{a5}'$  y  $\text{R}_{a5}''$ ;  $\text{R}_{a7}$  y  $\text{R}_{a7}'$ ; y  $\text{R}_{a12}$  y  $\text{R}_{a12}'$  cada uno independientemente, junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, pueden formar un grupo heterocíclico que puede estar sustituido;  $\text{R}_{a3}'$ ,  $\text{R}_{a4}'$ ,  $\text{R}_{a6}'$ ,  $\text{R}_{a8}'$ ,  $\text{R}_{a9}$ ,  $\text{R}_{a10}$  y  $\text{R}_{a11}$  son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo inferior que puede estar sustituido;

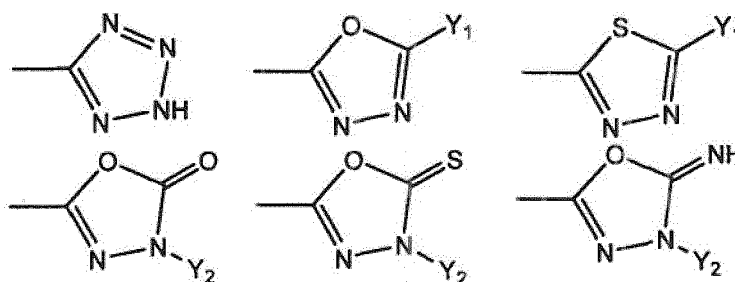
Preferentemente,  $R_1$  es un átomo de hidrógeno, F, CN,  $\text{COOR}_{a1}$ ,  $\text{CONR}_{a2}\text{R}_{a2}'$ ,  $\text{NR}_{a3}\text{COR}_{a3}'$ ,  $\text{CONR}_{a4}\text{OR}_{a4}'$ ,  $\text{NR}_{a5}\text{CONR}_{a5}'\text{R}_{a5}''$ ,  $\text{NR}_{a6}\text{COOR}_{a6}'$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}_{a7}\text{R}_{a7}'$ ,  $\text{NR}_{a8}\text{SO}_2\text{R}_{a8}'$ ,  $\text{COR}_{a9}$ ,  $\text{SO}_2\text{R}_{a10}$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{OR}_{a11}$  o  $\text{NR}_{a12}\text{R}_{a12}'$ , en los que:

$\text{R}_{a1}$ ,  $\text{R}_{a3}$ ,  $\text{R}_{a4}$ ,  $\text{R}_{a5}$ ,  $\text{R}_{a6}$  y  $\text{R}_{a8}$  son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo inferior;  $\text{R}_{a2}$ ,  $\text{R}_{a2}'$ ,  $\text{R}_{a5}'$ ,  $\text{R}_{a5}''$ ,  $\text{R}_{a7}$ ,  $\text{R}_{a7}'$ ,  $\text{R}_{a12}$  y  $\text{R}_{a12}'$  son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el <grupo de sustituyentes  $L_1$ >, en el que el <grupo de sustituyentes  $L_1$ > es un átomo de halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, carbamoilo, aminosulfonilo, imino, alquilamino inferior, di-alquilamino inferior, alquilsulfonilo inferior, alquilsulfonilamino inferior, alcoxi inferior, alcoxycarbonilo inferior, alcoxycarbonilamino inferior, alcanóilo inferior, alcanóilo inferior, alquiltio inferior y carboxilo; con la condición, sin embargo, de que  $\text{R}_{a2}$  y  $\text{R}_{a2}'$ ;  $\text{R}_{a5}'$  y  $\text{R}_{a5}''$ ;  $\text{R}_{a7}$  y  $\text{R}_{a7}'$ ; y  $\text{R}_{a12}$  y  $\text{R}_{a12}'$  cada uno independientemente, junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, puedan formar un grupo heterocíclico alifático o aromático de 5 miembros o 6 miembros que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el <grupo de sustituyentes  $L_2$ >, en el que el <grupo de sustituyentes  $L_2$ > es un átomo de halógeno, hidroxilo, amino e hidroximetilo;

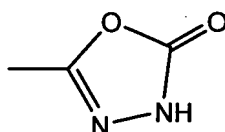
$\text{R}_{a3}'$ ,  $\text{R}_{a4}'$ ,  $\text{R}_{a6}'$ ,  $\text{R}_{a8}'$ ,  $\text{R}_{a9}$ ,  $\text{R}_{a10}$  y  $\text{R}_{a11}$  son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el <grupo de sustituyentes  $L_1$ >; o

$R_1$  es un alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el <grupo de sustituyentes  $M$ >, en el que el <grupo de sustituyentes  $M$ > es un átomo de halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, carbamoilo, aminosulfonilo, imino, alquilamino inferior, di-alquilamino inferior, alquilsulfonilo inferior, alquilsulfonilamino inferior, alcoxi inferior, alcoxycarbonilo inferior, alcoxycarbonilamino inferior, alcanóilo inferior, alcanóilo inferior, alquiltio inferior y carboxilo; o

$R_1$  es un grupo heterocíclico seleccionado entre los siguientes, en los que  $Y_1$  e  $Y_2$  son iguales o diferentes, y cada uno es un átomo de hidrógeno o alquilo inferior que puede estar sustituido:



Más preferentemente,  $R_1$  es OH,  $\text{COOR}_{a1}$ ,  $\text{CONR}_{a2}\text{R}_{a2'}$  o  $\text{CONR}_{a4}\text{OR}_{a4'}$ , en los que  $R_{a1}$ ,  $R_{a2}$ ,  $R_{a2'}$ ,  $R_{a4}$  y  $R_{a4'}$  son iguales o diferentes, y cada uno es un átomo de hidrógeno o alquilo inferior que tiene de uno a tres átomos de carbono; o R) se selecciona entre los siguientes:



el <grupo de sustituyentes  $L_1$ > es un átomo de halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, carbamoilo, aminosulfonilo, imino, alquilamino inferior, di-alquilamino inferior, alquilsulfonilo inferior, alquilsulfonilamino inferior, alcoxi inferior, alcóxicarbonilo inferior, alcóxicarbonilamino inferior, alcanoilo inferior, alcanoiloxi inferior, alquiltio inferior y carboxilo; preferentemente, un átomo de hidrógeno, hidroxilo, amino, carbamoilo, alquilamino inferior, di-alquilamino inferior y alcoxi inferior.

el <grupo de sustituyentes  $L_2$ > es un átomo de halógeno, hidroxilo, amino e hidroximetilo; preferentemente hidroxilo e hidroximetilo.

el <grupo de sustituyentes  $M$ > es un átomo de halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, carbamoilo, aminosulfonilo, imino, alquilamino inferior, di-alquilamino inferior, alquilsulfonilo inferior, alquilsulfonilamino inferior, alcoxi inferior, alcóxicarbonilo inferior, alcóxicarbonilamino inferior, alcanoilo inferior, alcanoiloxi inferior, alquiltio inferior y carboxilo; preferentemente, un hidroxilo, carbamoilo, aminosulfonilo, alquilsulfonilamino inferior y carboxilo.

$R_2$  es  $\text{CO}$ ,  $\text{SO}_2$  o  $\text{CHR}_x$  en el que  $R_x$  es  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{COR}_{x1}$ ,  $\text{COOR}_{x2}$ ,  $\text{CONR}_{x3}\text{R}_{x3'}$ ,  $\text{SO}_2\text{R}_{x4}$  o  $\text{SO}_2\text{NR}_{x5}\text{R}_{x5'}$ ; y  $R_{x1}$ ,  $R_{x2}$  y  $R_{x4}$  son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo inferior que puede estar sustituido; y  $R_{x3}$ ,  $R_{x3'}$ ,  $R_{x5}$  y  $R_{x5'}$  son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo inferior que puede estar sustituido, con la condición, sin embargo, de que  $R_{x3}$  y  $R_{x3'}$ , y  $R_{x5}$  y  $R_{x5'}$ , cada uno independientemente, junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, puedan formar un grupo heterocíclico que puede estar sustituido;

Preferentemente,  $R_2$  es  $\text{CO}$ ,  $\text{SO}_2$  o  $\text{CHCF}_3$ .

$R_3$  es un fenilo que puede estar sustituido; preferentemente,  $R_3$  es fenilo en el que las posiciones 2ª y 3ª están sustituidas con los dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre F, Cl,  $\text{CF}_3$  y CN, o un fenilo en el que la 2ª o 3ª posición está sustituida con un sustituyente seleccionado entre F, Cl,  $\text{CF}_3$  y CN.

$X_1$  es CH,  $\text{CX}_{1a}$  o N, en el que  $X_{1a}$  es un alquilo inferior que puede estar sustituido.

Preferentemente,  $X_1$  es CH o N; más preferentemente, CH.

$X_2$  es CH,  $\text{CX}_{2a}$  o N en el que:

$X_{2a}$  es un alquilo inferior; o

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

$X_{2a}$  es  $\text{COOR}_{x10}$ ,  $\text{CONR}_{x20}\text{R}_{x30}$ ,  $\text{NHCOR}_{x10}$ ,  $\text{NHCONR}_{x20}\text{R}_{x30}$ ,  $\text{NHSO}_2\text{NR}_{x20}\text{R}_{x30}$ ,  $\text{NR}_{x40}\text{R}_{x50}$  o  $\text{CH}_2\text{NR}_{x40}\text{R}_{x50}$ , en los que:

$R_{x10}$  es un átomo de hidrógeno o alquilo inferior que puede estar sustituido;

$R_{x20}$  y  $R_{x30}$ , que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno un átomo de hidrógeno, alquilo inferior que puede estar sustituido, o cicloalquilo que puede estar sustituido; o como alternativa,  $R_{x20}$  y  $R_{x30}$ , junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, forman un grupo heterocíclico alifático de 5 o 6 miembros que contiene al menos un átomo seleccionado entre N, O y S y que puede estar sustituido; y

$R_{x40}$  y  $R_{x50}$ , que pueden ser iguales o diferentes, son un átomo de hidrógeno, alquilo inferior que puede estar

sustituido o cicloalquilo que puede estar sustituido; o

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

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

Preferentemente,  $X_2$  es CH,  $CX_{2a}$  o N en el que  $X_{2a}$  es un alquilo inferior, un átomo de halógeno; un fenilo que puede estar sustituido; más preferentemente, cuando  $X_1$  es CH,  $X_2$  es CH o  $CX_{2a}$ , en el que  $X_{2a}$  es un fenilo que puede estar sustituido; o cuando  $X_1$  es CH,  $X_2$  es N; o cuando  $X_1$  es N,  $X_2$  es CN o  $CX_{2a}$ , en el que  $X_{2a}$  es un fenilo que puede estar sustituido.

Más preferentemente,  $X_2$  es CH o  $CX_{2a}$ , en el que  $X_{2a}$  es un alquilo inferior o fenilo que puede estar sustituido.

$X_3$  es CH,  $CX_{3a}$  o N, en el que  $X_{3a}$  es un alquilo inferior que puede estar sustituido.

Preferentemente,  $X_3$  es CH.

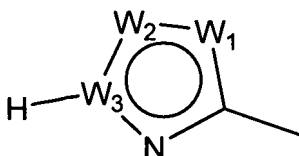
Sin embargo, entre  $X_1$ ,  $X_2$  y  $X_3$ , el número de nitrógenos es 0 o 1;

Con respecto a las combinaciones entre  $X_1$  y  $X_2$ , preferentemente,  $X_1$  es CH y  $X_2$  es CH o  $CX_{2a}$ , en el que  $X_{2a}$  es un fenilo que puede estar sustituido; o  $X_1$  es CH y  $X_2$  es N; o  $X_1$  es N y  $X_2$  es CH o  $CX_{2a}$  en el que  $X_{2a}$  es un alquilo inferior.

Con respecto a las combinaciones entre  $X_1$  y  $X_2$ , más preferentemente,  $X_1$  y  $X_2$  son CH; o  $X_1$  es CH y  $X_2$  es  $CX_{2a}$  en el que  $X_{2a}$  es un fenilo que puede estar sustituido.

El <grupo de sustituyentes  $A_1$ > es un átomo de halógeno; ciano; hidroxil; alquilamino inferior; di-alquilamino inferior; alcoxi inferior que puede estar sustituido con uno o más grupos hidroxil; alquiltio inferior; alquilsulfonilo inferior; y fenilo que puede estar sustituido, preferentemente, un átomo de halógeno, hidroxil, alquilamino inferior, alquilsulfonilo inferior; y fenilo que puede estar sustituido;

W es el siguiente resto:



en el que:

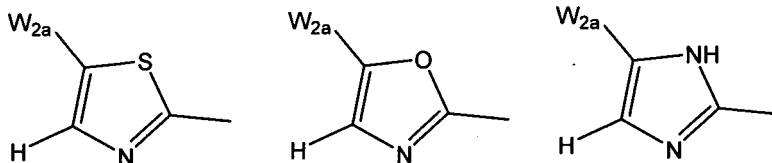
$W_1$  es CH, N, NH, O o S;

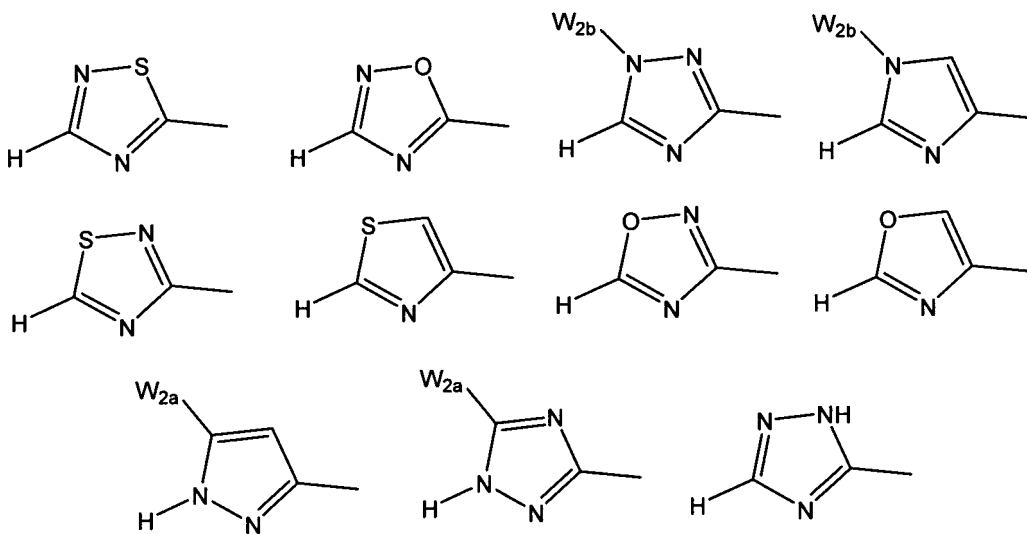
$W_2$  es CH,  $CW_{2a}$ , N,  $NW_{2b}$ , O o S, en los que  $W_{2a}$  y  $W_{2b}$  son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, ciano, alquilo inferior que tiene de uno a dos átomos de carbono, cicloalquilo que tiene de tres a cinco átomos de carbono, o alquilo inferior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

$W_3$  es C o N; y

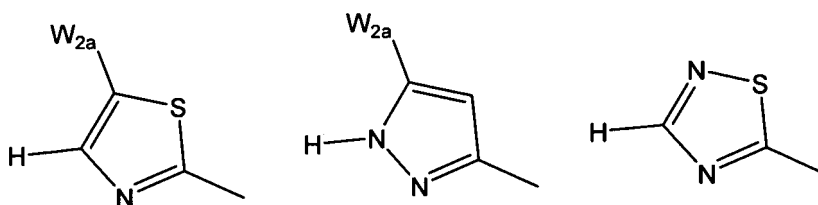
al menos uno de  $W_1$ ,  $W_2$  y  $W_3$  es un átomo de carbono; sin embargo dos de  $W_1$ ,  $W_2$  y  $W_3$  no son simultáneamente O ni S.

W se selecciona preferentemente entre:



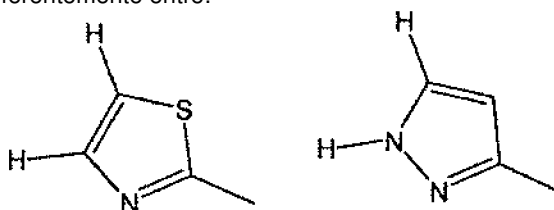


W se selecciona más preferentemente entre:

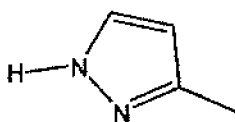


en los que  $W_{2a}$  es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, ciano o metilo que puede estar sustituido con uno a tres átomos de flúor.

W se selecciona particular y preferentemente entre:



W se selecciona aún más preferentemente entre:



Una realización preferida del compuesto representado por la Fórmula General (I) anterior también puede expresarse como se indica a continuación:

(1) El compuesto de la Fórmula (I) anterior o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $X_3$  es CH.

(2) El compuesto como se ha descrito en el apartado (1) anterior, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

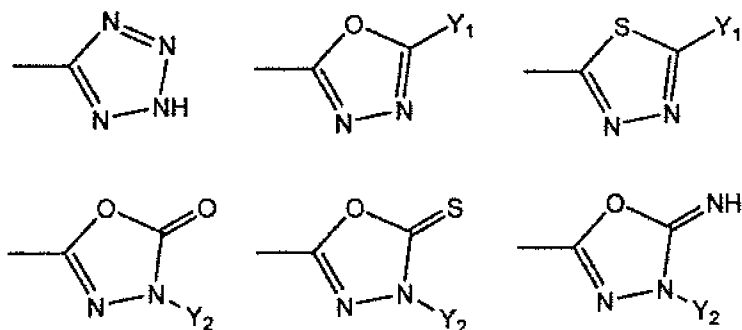
$R_1$  es F, CN,  $COOR_{a1}$ ,  $CONR_{a2}R_{a2'}$ ,  $NR_{a3}COR_{a3'}$ ,  $CONR_{a4}OR_{a4'}$ ,  $NR_{a5}CONR_{a5'}R_{a5''}$ ,  $NR_{a6}COOR_{a6'}$ ,  $SO_2NR_{a7}R_{a7'}$ ,  $NR_{a8}SO_2R_{a8}$ ,  $COR_{a9}$ ,  $SO_2R_{a10}$ ,  $NO_2$ ,  $OR_{a11}$  o  $NR_{a12}R_{a12'}$ , en el que:

$R_{a1}$ ,  $R_{a3}$ ,  $R_{a4}$ ,  $R_{a5}$ ,  $R_{a6}$  y  $R_{a8}$  son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo inferior;  $R_{a2}$ ,  $R_{a2'}$ ,  $R_{a5'}$ ,  $R_{a5''}$ ,  $R_{a7}$ ,  $R_{a7'}$ ,  $R_{a12}$  y  $R_{a12'}$  son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el <grupo de sustituyentes  $L_1$ >, en el que el <grupo de sustituyentes  $L_1$ > es un átomo de halógeno, hidroxilo,

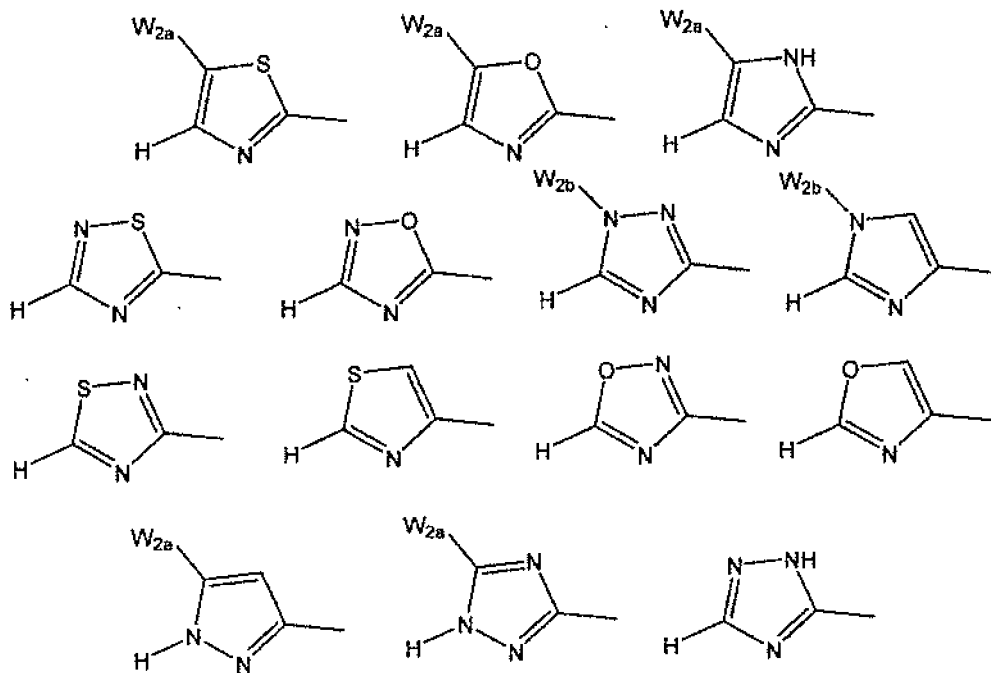
nitro, ciano, amino, carbamoilo, aminosulfonilo, imino, alquilamino inferior, di-alquilamino inferior, alquilsulfonilo inferior, alquilsulfonilamino inferior, alcoxi inferior, alcoxicarbonilo inferior, alcoxicarbonilamino inferior, alcanoilo inferior, alcanoiloxi inferior, alquiltio inferior y carboxilo; con la condición, sin embargo, de que  $R_{a2}$  y  $R_{a2}'$ ;  $R_{a5}'$  y  $R_{a5}''$ ;  $R_{a7}$  y  $R_{a7}'$ ;  $R_{a12}$  y  $R_{a12}'$  cada uno independientemente, junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, puedan formar un grupo heterocíclico alifático o aromático de 5 miembros o 6 miembros que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el <grupo de sustituyentes  $L_2$ >, en el que el <grupo de sustituyentes  $L_2$ > es un átomo de halógeno, hidroxilo, amino e hidroximetilo;

$R_{a3}$ ,  $R_{a4}'$ ,  $R_{a6}'$ ,  $R_{a8}'$ ,  $R_{a9}$ ,  $R_{a10}$  y  $R_{a11}$  son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más de los sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el <grupo de sustituyentes  $L_1$ >; o  $R_1$  es un alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el <grupo de sustituyentes  $M$ >, en el que el <grupo de sustituyentes  $M$ > es un átomo de halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, carbamoilo, aminosulfonilo, amino, alquilamino inferior, di-alquilamino inferior, alquilsulfonilo inferior, alquilsulfonilamino inferior, alcoxi inferior, alcoxicarbonilo inferior, alcoxicarbonilamino inferior, alcanoilo inferior, alcanoiloxi inferior, alquiltio inferior y carboxilo; o

$R_1$  es un grupo heterocíclico seleccionado entre los siguientes, en los que  $Y_1$  e  $Y_2$  son iguales o diferentes, y cada uno es un átomo de hidrógeno o alquilo inferior que puede estar sustituido:



(3) El compuesto como se ha descrito en el apartado (2) anterior, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que W se selecciona entre:

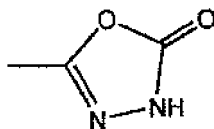


(4) El compuesto como se ha descrito en el apartado (3) anterior, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R_3$  es un fenilo en el que las posiciones 2ª y 3ª están sustituidas con los dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre F, Cl,  $CF_3$  y CN o un fenilo en el que la 2ª o 3ª posición está sustituida con un sustituyente seleccionado entre F, Cl,  $CF_3$  y CN.

(5) El compuesto como se ha descrito en el apartado (4) anterior, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el <grupo de sustituyentes  $L_1$ > es un átomo de halógeno, hidroxilo, amino, carbamoilo, alquilamino inferior, di-alquilamino inferior y alcoxi inferior; y el <grupo de sustituyentes  $M$ > es un hidroxilo, carbamoilo, aminosulfonilo, alquilsulfonilamino inferior y carboxilo.

(6) El compuesto como se ha descrito en el apartado (5) anterior, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $X_1$  es CH y  $X_2$  es CH o  $CX_{2a}$ , en el que  $X_{2a}$  es un fenilo que puede estar sustituido; o  $X_1$  es CH y  $X_2$  es N; o  $X_1$  es N y  $X_2$  es CH o  $CX_{2a}$ , en el que  $X_{2a}$  es un alquilo inferior o un átomo de halógeno.

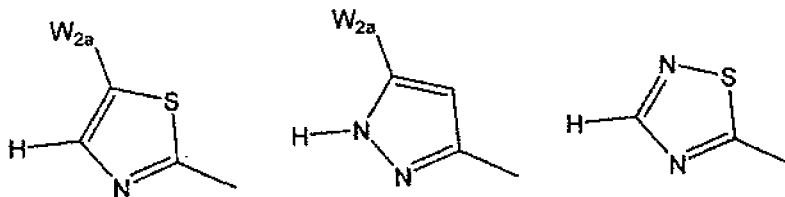
(7) El compuesto como se ha descrito en el apartado (6) anterior, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R_1$  es un átomo de hidrógeno, OH,  $COOR_{a1}$ ,  $CONR_{a2}R_{a2'}$  o  $CONR_{a4}OR_{a4'}$ , en los que  $R_{a1}$ ,  $R_{a2}$ ,  $R_{a2'}$ ,  $R_{a4}$  y  $R_{a4'}$  son iguales o diferentes, y cada uno es un átomo de hidrógeno o alquilo inferior que tiene de uno a tres átomos de carbono; o  $R_1$  se selecciona entre los siguientes:



y  $R_2$  es CO,  $SO_2$  o  $CHCF_3$ ,

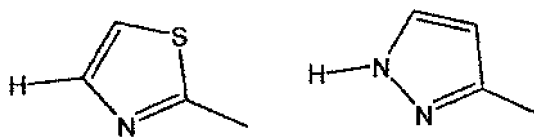
(8) El compuesto como se ha descrito en el apartado (7) anterior o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

W se selecciona entre:



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

(9) El compuesto como se ha descrito en el apartado (8) anterior, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que ambos de  $X_1$  y  $X_2$  son CH; y W es uno cualquiera de los siguientes:



(10) Un compuesto que es:

- (a) 1-(3-cloro-2-fluorobenzilo)-4-((6-(1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-ol (ejemplo 2);
- (b) 5-(1-(2-fluoro-3-(trifluorometil)benzilo)-4-((6-(1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (ejemplo 9);
- (c) 5-(1-(3-cloro-2-fluorobenzilo)-4-((6-(1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (ejemplo 10);
- (d) 5-(4-((6-(1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)-1-((2-(trifluorometil)fenil)sulfonil)piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (ejemplo 14);
- (e) 5-(1-(3-cloro-2-fluorobenzilo)-4-((4-fenil-6-(1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (ejemplo 17); o
- (f) 5-(4-((6-(1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)-1-(2,2,2-trifluoro-1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (ejemplo 19);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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



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

- 5 (a) 1-(3-cloro-2-fluorobenzil)-4-((6-(1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-ol;  
 (b) 5-(1-(2-fluoro-3-(trifluorometil)benzil)-4-((6-(1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2 (3H)-ona;  
 (c) 5-(1-(3-cloro-2-fluorobenzil)-4-((6-(1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2 (3H)-ona;  
 10 (d) 5-(4-((6-(1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)-1-((2-(trifluorometil)fenil)sulfonil)piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2 (3H)-ona;  
 (e) 5-(1-(3-cloro-2-fluorobenzil)-4-((4-fenil-6-(1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2 (3H)-ona; o  
 (f) 5-(4-((6-(1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)-1-(2,2,2-trifluoro-1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2 (3H)-ona;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; y

la otra preparación, es una preparación que contiene paclitaxel o docetaxel, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

- 20 Además, la preparación combinada que comprende, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, dos preparaciones separadas de acuerdo con la invención se puede combinar además con al menos una preparación que contiene un agente antitumoral que se selecciona de entre el grupo que consiste en agentes alquilantes antitumorales, antimetabolitos antitumorales, antibióticos antitumorales, agentes antitumorales derivados de plantas,  
 25 compuestos de coordinación de platino antitumorales, derivados antitumorales de la camptotecina, inhibidores de tirosina quinasa antitumorales, anticuerpos monoclonales, interferones, modificadores de la respuesta biológica y otros agentes antitumorales (aquí, la definición de cada agente antitumoral es la misma que se define anteriormente), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

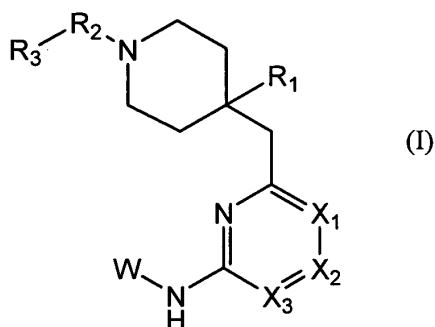
- 30 También, la composición farmacéutica de acuerdo con la invención contiene preferentemente, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, lo siguiente:

- (a) 1-(3-cloro-2-fluorobenzil)-4-((6-(1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-ol;  
 35 (b) 5-(1-(2-fluoro-3-(trifluorometil)benzil)-4-((6-(1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2 (3H)-ona;  
 (c) 5-(1-(3-cloro-2-fluorobenzil)-4-6-(1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2 (3H)-ona;  
 (d) 5-(4-((6-(1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)-1-((2-(trifluorometil)fenil)sulfonil)piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2 (3H)-ona;  
 40 (e) 5-(1-(3-cloro-2-fluorobenzil)-4-((4-fenil-6-(1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2 (3H)-ona; o  
 (f) 5-(4-((6-(1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)-1-(2,2,2-trifluoro-1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2 (3H)-ona;

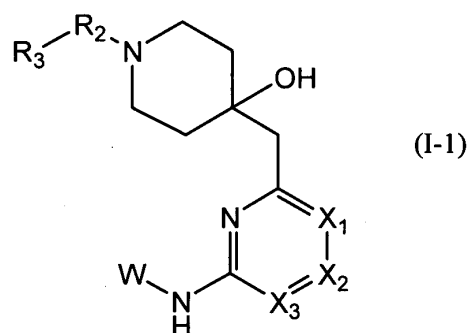
- 45 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; y paclitaxel o docetaxel, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Descripción del procedimiento para la preparación del compuesto de Fórmula General (I)

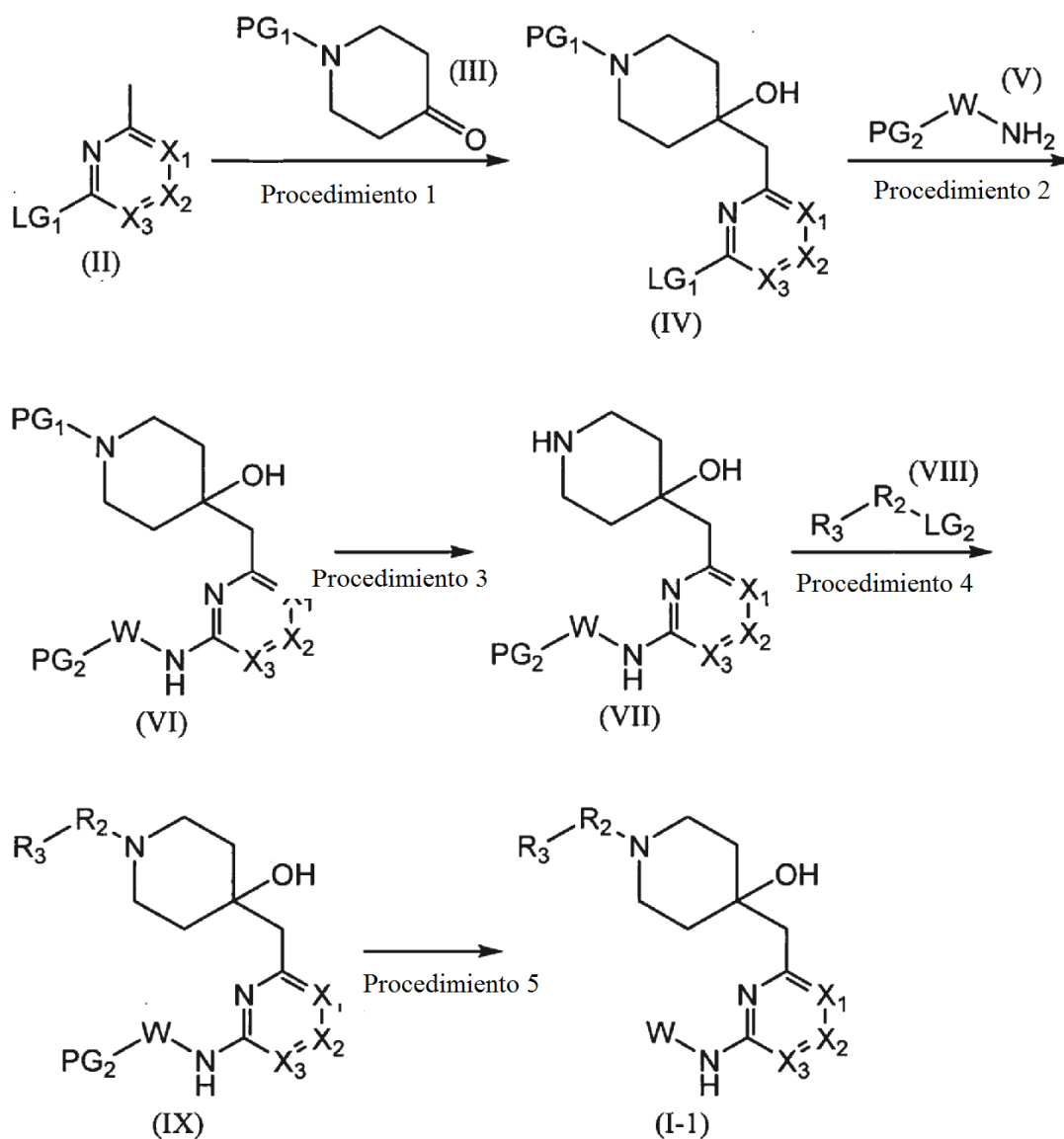
- 50 Entre los compuestos representados por la Fórmula General (I):



- 55 (en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> y W tienen el mismo significado que los símbolos para la Fórmula (I) anterior) de acuerdo con la invención, el compuesto de Fórmula (I-1):



5 (en la que  $R_1$  es OH;  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$  y W tienen el mismo significado que los símbolos para la Fórmula (I) anterior), puede prepararse mediante, por ejemplo, el siguiente procedimiento. En lo sucesivo en el presente documento, la frase "símbolos para la Fórmula (I) anterior", como se usa en el presente documento, significa "los símbolos respectivos como se han descrito para la Fórmula General (I), descritos inicialmente en la presente memoria descriptiva".



**(Procedimiento 1)**

El presente procedimiento es un procedimiento de someter al Compuesto (II) (en el que LG<sub>1</sub> es un grupo saliente, tal como un átomo de halógeno, y X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> y X<sub>3</sub> tienen el mismo significado que los símbolos para la Fórmula (I) anterior) y al Compuesto (III) (en el que PG<sub>1</sub> es un grupo protector, tal como *terc*-butoxicarbonilo o bencilo), a una reacción de alquilación, para de ese modo producir el Compuesto (IV) (en el que LG<sub>1</sub> y PG<sub>1</sub> tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente, y X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> y X<sub>3</sub> tienen el mismo significado que los símbolos para la Fórmula (I) anterior).

El Compuesto (II) utilizado en este procedimiento puede ilustrarse mediante 2-cloro-6-metilpiridina, 2-bromo-6-metil-piridina y similares. El Compuesto (II) está disponible en el mercado o puede prepararse por un procedimiento conocido.

El Compuesto (III) utilizado en este procedimiento puede ilustrarse mediante 4-oxi-1-piperidinacarboxilato de *terc*-butilo, 1-bencil-4-piperidona y similares. El Compuesto (III) está disponible en el mercado o puede prepararse por un procedimiento conocido.

La reacción de alquilación utilizada en este procedimiento emplea procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia. La reacción de alquilación, por ejemplo, puede realizarse de acuerdo con un procedimiento descrito en Tetrahedron (1995), Vol. 51, 1337. En la reacción de alquilación utilizada en este procedimiento, específicamente, por ejemplo, el Compuesto (IV) puede sintetizarse haciendo reaccionar el Compuesto (II) en un disolvente, tal como tetrahidrofurano, con una base, tal como butililitio o diisopropilamida de litio, para producir un anión del Compuesto (II), seguido de la adición al mismo del Compuesto (III), y si fuera necesario, un aditivo, tal como cloruro de cerio (III) y similar. En esta reacción, el Compuesto (II) se utiliza en una cantidad de 1 a 10 mol, preferentemente de 1 a 5 mol; y la base se utiliza en una cantidad de 1 a 10 mol, preferentemente de 1 a 5 mol; y el aditivo se utiliza en una cantidad de 1 a 100 mol, preferentemente de 1 a 10 mol, respecto a 1 mol del Compuesto (II). La temperatura de reacción puede seleccionarse adecuadamente por un experto en la materia de acuerdo con el compuesto de partida o el disolvente de reacción utilizado, pero es normalmente de -78 °C a temperatura ambiente. También, la reacción se completa normalmente en 1 hora a 48 horas, pero el tiempo de reacción puede extenderse o reducirse adecuadamente.

El Compuesto (IV) resultante, se somete a aislamiento y purificación por medios de separación y purificación conocidos, tales como, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolventes, reprecipitación o cromatografía, o puede someterse al siguiente procedimiento sin aislamiento ni precipitación.

**(Procedimiento 2)**

El presente procedimiento es un procedimiento de someter al Compuesto (IV) (en el que LG<sub>1</sub> y PG<sub>1</sub> tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente, y X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> y X<sub>3</sub> tienen el mismo significado que los símbolos para la Fórmula (I) anterior), obtenido en el Procedimiento 1 descrito anteriormente, y al Compuesto (V) (en el que PG<sub>2</sub> puede estar ausente, o si está presente, es un grupo protector, tal como 4-metoxibencilo, 2,4-dimetoxibencilo, bencilo, metoximetilo, (2-(trimetilsilil)etoxi)metilo o *terc*-butilo, preferentemente (2-(trimetilsilil)etoxi)metilo, metoximetilo o *terc*-butilo, y W tiene el mismo significado que el símbolo para la Fórmula (I) anterior), a una reacción de aminación, para de ese modo producir el Compuesto (VI) (en el que PG<sub>1</sub> y PG<sub>2</sub> tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente, y X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> y W tienen el mismo significado que los símbolos para la Fórmula (I) anterior).

El Compuesto (V) utilizado en este procedimiento puede ilustrarse mediante 2-aminotiazol, 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-amina, 1-*terc*-butil-3-metil-1H-pirazol-5-amina, 1-*terc*-butil-1H-pirazol-5-amina y similares. El Compuesto (V) está disponible en el mercado o puede prepararse por un procedimiento conocido (por ejemplo, Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements, Vol.177, N° 11, páginas 2651-2659 (2002), y Journal of Chemical Research, Synopses, Vol.6, página 198 (1979)).

La reacción de aminación utilizada en este procedimiento emplea un procedimiento bien conocido por los expertos en la materia. La reacción de aminación, por ejemplo, puede realizarse de acuerdo con un procedimiento descrito en Organic Letter (2002), Vol. 4, 3484. En la reacción de aminación utilizada en el procedimiento, específicamente, por ejemplo, la síntesis puede realizarse haciendo reaccionar al Compuesto (IV) y al Compuesto (V) en un disolvente, tal como 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano, cloruro de metileno, cloroformo o tolueno, utilizando un catalizador de paladio, tal como trisdibencilidenoacetona dipaladio (0) o acetato de paladio; un ligando, tal como 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo o 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno; y una base, tal como carbonato de cesio o t-butoxido sódico. En la reacción, se utilizan de 0,5 a 3 mol, preferentemente 1 mol, de Compuesto (V); se utilizan de 0,001 a 1 mol, preferentemente de 0,05 a 0,5 mol, de catalizador de paladio; se utilizan de 0,002 a 2 mol, preferentemente de 0,1 a 1,0 mol, del ligando; y se utilizan de 1 a 10 mol, preferentemente de 1 a 3 mol, de la base, respecto a 1 mol del Compuesto (IV). La temperatura de reacción se selecciona adecuadamente por una persona experta en la materia de acuerdo con el compuesto de partida o el disolvente de reacción utilizado, pero es normalmente de 50 °C al punto de ebullición del disolvente utilizado en la reacción. También, la reacción se completa normalmente entre 1 hora y 24 horas, pero el tiempo de reacción puede extenderse o reducirse adecuadamente.

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

#### (Procedimiento 3)

El presente procedimiento es un procedimiento de desprotección del grupo protector PG<sub>1</sub> del Compuesto (VI) (en el que PG<sub>1</sub> y PG<sub>2</sub> tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente, y X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> y W tienen el mismo significado que los símbolos para la Fórmula (I) anterior), obtenido en el Procedimiento 2 descrito anteriormente, para de ese modo producir el Compuesto (VII) (en el que PG<sub>2</sub> tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente, y X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> y W tiene el mismo significado que los símbolos para la Fórmula (I) anterior).

Para la reacción de desprotección de PG<sub>1</sub>, el procedimiento puede variar dependiendo del tipo del grupo protector o la estabilidad del compuesto, pero pueden realizarse procedimientos descritos en la bibliografía [Véase T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons (1981)] o procedimientos equivalentes al mismo. Por ejemplo, el Compuesto (VI) en el que PG<sub>1</sub> es *tert*-butoxicarbonilo puede desprotegerse en un disolvente mixto de ácido trifluoroacético y cloroformo. La temperatura de reacción puede seleccionarse adecuadamente por un experto en la materia de acuerdo con el compuesto de partida o el disolvente de reacción utilizado, pero es normalmente de 0 °C al punto de ebullición del disolvente. También, la reacción se completa normalmente entre 1 hora a 24 horas, pero el tiempo de reacción puede extenderse o reducirse adecuadamente.

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

#### (Procedimiento 4)

El presente procedimiento es un procedimiento de someter al Compuesto (VII) (en el que PG<sub>2</sub> tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente, y X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, y W tienen los mismos significados que los símbolos para la Fórmula (I) anterior), obtenido en el Procedimiento 3 descrito anteriormente, y al Compuesto (VIII) (en el que LG<sub>2</sub> representa un grupo saliente, tal como cloruro o hidroxilo, y R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen el mismo significado que los símbolos para la Fórmula (I) anterior), a una reacción de condensación, para de ese modo producir el Compuesto (IX) (en el que PG<sub>2</sub> tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente; y R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, y W tienen el mismo significado que los símbolos para la Fórmula (I) anterior).

El Compuesto (VIII) utilizado en este procedimiento puede ilustrarse mediante ácido 3-cloro-2-fluorobenzoico. El Compuesto (VIII) está disponible en el mercado o puede producirse por un procedimiento conocido.

En la reacción de condensación utilizada en este procedimiento, se emplea el ácido carboxílico del Compuesto (VIII) o un derivado reactivo del mismo, y el Compuesto (VII) se usa junto con un agente de condensación. El Compuesto (VIII) como un derivado reactivo puede ilustrarse mediante un anhídrido de ácido mixto, éster activado, amida activada y similar; pueden obtenerse por un procedimiento descrito, por ejemplo, en Science of Synthesis (2005), Vol. 21,43. Específicamente, la condensación puede realizarse, por ejemplo, usando el Compuesto (VII) y el Compuesto (VIII) en un disolvente tal como tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, *N,N*-dimetilformamida, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, y similar, junto con un agente de condensación tal como 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, y 1-hidroxibenzotriazol. En este caso, el Compuesto (VIII) se utiliza en una cantidad de 1 a 3 mol, preferentemente 1 mol; el agente de condensación se utiliza en una cantidad de 1 a 10 mol, preferente de 1 a 3 mol, respecto a 1 mol del compuesto (VII). La temperatura de reacción se selecciona adecuadamente por una persona experta en la materia de acuerdo con el compuesto de partida o el disolvente de reacción utilizado, pero es normalmente de la temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente usado en la reacción. También, la reacción se completa normalmente entre 1 hora a 24 horas, pero el tiempo de reacción puede extenderse o reducirse adecuadamente.

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

Si no hay necesidad para la desprotección respecto al Compuesto (IX), entonces el Compuesto (IX) se convierte por si mismo en el compuesto de acuerdo con la presente invención sin realizar el Procedimiento 5 y los procedimientos posteriores a este.

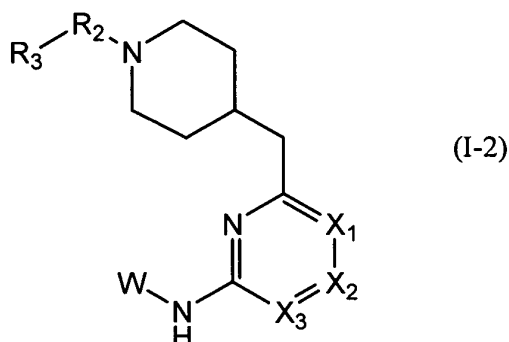
**(Procedimiento 5)**

El presente procedimiento es un procedimiento de desprotección de un grupo protector PG<sub>2</sub> del Compuesto (IX) (en el que PG<sub>2</sub> tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente, y R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> y W tienen el mismo significado que los símbolos para la Fórmula (I) anterior), obtenido en el Procedimiento 4 descrito anteriormente, para de ese modo producir el Compuesto (I-1) (en el que R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> y W tienen el mismo significado que los símbolos para la Fórmula (I) anterior).

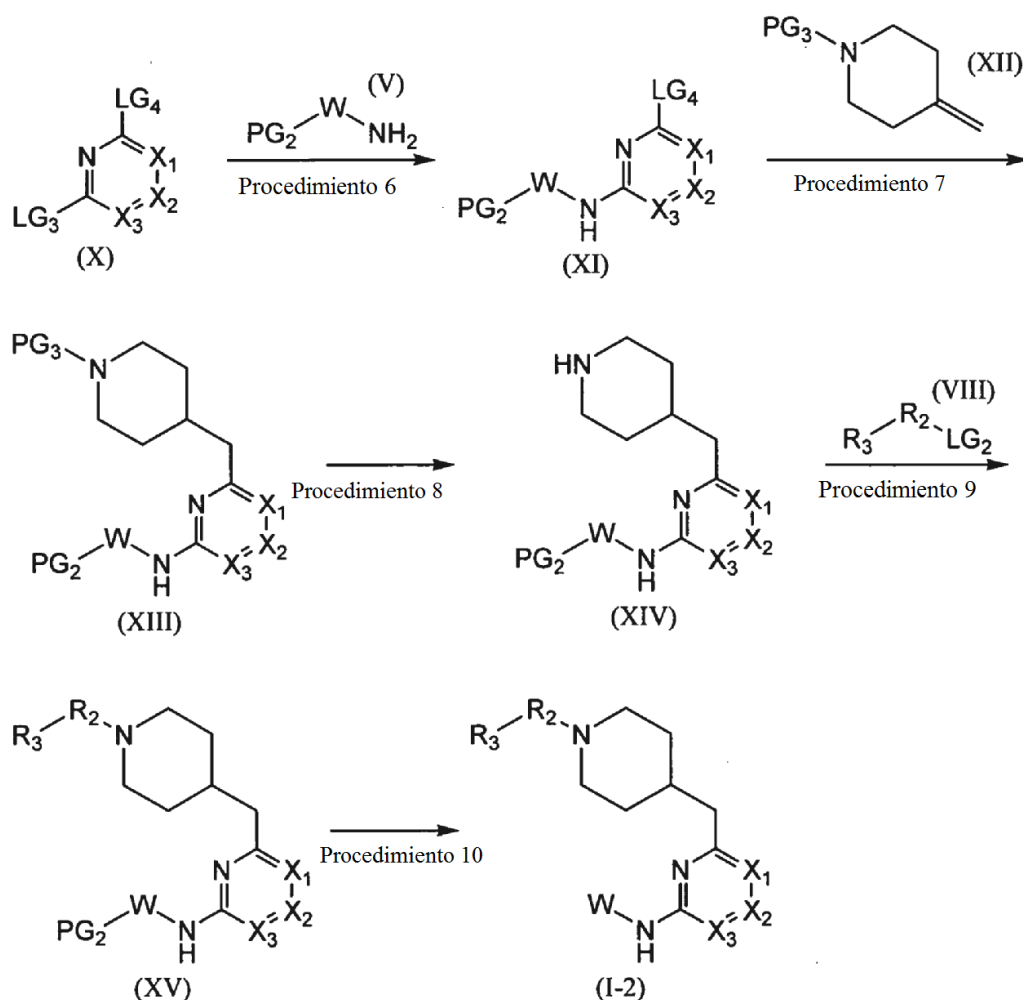
Para la reacción de desprotección de PG<sub>2</sub>, el procedimiento puede variar dependiendo del tipo de grupo protector o la estabilidad del compuesto, pero pueden realizarse los procedimientos descritos en la bibliografía [Véase T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons (1981)] o procedimientos equivalentes a ellos. Por ejemplo, el Compuesto (IX) (en el que PG<sub>2</sub> es (2-(trimetilsilil)etoxi)metil) puede desprotegerse en un disolvente mixto de ácido trifluoroacético y agua. La temperatura de reacción puede seleccionarse adecuadamente por un experto en la materia de acuerdo con el compuesto de partida o el disolvente de reacción utilizado, pero es normalmente de la temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente. También, la reacción se completa normalmente entre 1 hora a 24 horas, pero el tiempo de reacción puede extenderse o reducirse adecuadamente.

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

Entre los compuestos representados por la Fórmula General (I) (en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, y W tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente) de acuerdo con la invención, el compuesto de Fórmula (I-2):



(en la que R<sub>1</sub> es un átomo de hidrógeno; R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, y W tienen el mismo significado que los símbolos para la Fórmula (I) anterior) puede prepararse mediante, por ejemplo, el siguiente procedimiento.

**(Procedimiento 6)**

El presente procedimiento es un procedimiento de someter al Compuesto (X) (en el que  $LG_3$  y  $LG_4$  son un grupo saliente tal como un átomo de halógeno, y  $X_1$ ,  $X_2$  y  $X_3$  tienen el mismo significado que los símbolos para la Fórmula (I) anterior) y el Compuesto (V) (en el que  $PG_2$  puede estar ausente, o si está presente, es un grupo protector tal como 4-metoxibencilo, 2,4-dimetoxibencilo, bencilo, metoximetilo, (2-(trimetilsilil)etoxi)metilo o *tert*-butilo, preferentemente (2-(trimetilsilil)etoxi)metilo, metoximetilo o *tert*-butilo, y W tiene el mismo significado que el símbolo para la Fórmula (I) anterior), a una reacción de aminación, para de ese modo producir el Compuesto (XI) (en el que  $PG_2$  y  $LG_4$  tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente, y  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$  y W tiene el mismo significado que los símbolos para la Fórmula (I) anterior).

El Compuesto (X) usado en este procedimiento puede ilustrarse mediante 2,4-dicloro-6-metilpirimidina. El Compuesto (X) está disponible en el mercado o puede prepararse por un procedimiento conocido.

El Compuesto (V) utilizado en este procedimiento puede ilustrarse mediante 2-aminotiazol, 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-amina, 1-*tert*-butil-3-metil-1H-pirazol-5-amina, 1-*tert*-butil-1H-pirazol-5-amina y similares. El Compuesto (V) está disponible en el mercado o puede prepararse por un procedimiento conocido (por ejemplo, Phosphorus, Sulfur y Silicon and the Related Elements, Vol.177, N° 111, páginas 2651-2659 (2002), y Journal of Chemical Research, Synopses, Vol.6, página 198 (1979)).

El presente procedimiento también puede realizarse mediante el mismo procedimiento que el utilizado en el Procedimiento 2, o un procedimiento equivalente al mismo o una combinación del mismo con un procedimiento usado comúnmente.

El Compuesto (XI) resultante, se somete a aislamiento y purificación por medios de separación y purificación conocidos, tales como, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolventes, reprecipitación o cromatografía, o puede someterse al siguiente procedimiento sin aislamiento ni purificación.

**(Procedimiento 7)**

El presente procedimiento es un procedimiento de hacer reaccionar el Compuesto (XI) (en el que PG<sub>2</sub> y LG<sub>4</sub> tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente, y X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> y W tienen el mismo significado que los símbolos para la Fórmula (I) anterior), obtenido en el Procedimiento 6 descrito anteriormente, con el Compuesto (XII) (en el que PG<sub>3</sub> es un grupo saliente, tal como *terc*-butoxicarbonilo), para de ese modo producir el Compuesto (XIII) (en el que PG<sub>2</sub> y PG<sub>3</sub> tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente, y X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> y W tienen el mismo significado que los símbolos para la Fórmula (I) anterior).

El Compuesto (XII) usado en este procedimiento puede ilustrarse mediante 4-metilenopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. El Compuesto (XII) está disponible en el mercado o puede producirse por un procedimiento conocido.

La reacción de acoplamiento utilizada en este procedimiento emplea un procedimiento bien conocido por los expertos en la materia. La reacción de acoplamiento, por ejemplo, puede realizarse de acuerdo con un procedimiento descrito en Journal of Organic Chemistry (2001), Vol. 66, 2487. En la reacción de acoplamiento utilizada en este procedimiento, específicamente, por ejemplo, el Compuesto (XIII) puede sintetizarse haciendo reaccionar el Compuesto (XII) en un disolvente, tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o *N,N*-dimetilformamida con un reactivo de boro, tal como 9-borabicyclo[3.3.1]nonano, para producir un reactivo de boro del Compuesto (XII), seguido de la adición del mismo al Compuesto (XI), usando un catalizador de paladio, tal como un complejo (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dichloropaladio(II)-dichlorometano; una base, tal como carbonato potásico; y si fuese necesario, un aditivo, tal como trifenilarsina y similar. En esta reacción, el Compuesto (XII) se utiliza en una cantidad de 1 a 10 mol, preferentemente de 1 a 5 mol; el reactivo de boro se utiliza en una cantidad de 0,5 de 5 mol, preferentemente de 0,5 a 2,5 mol; el catalizador de paladio se utiliza en una cantidad de 0,01 a 1 mol, preferentemente de 0,05 a 0,5 mol; la base se utiliza en una cantidad de 1 a 10 mol, preferentemente de 1 a 5 mol; y el aditivo se utiliza en una cantidad de 0,01 a 1 mol, preferentemente de 0,05 a 0,5 mol, respecto a 1 mol del Compuesto (XI). La temperatura de reacción puede seleccionarse adecuadamente por un experto en la materia de acuerdo con el compuesto de partida o el disolvente de reacción utilizado, pero es normalmente de la temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente. También, la reacción se completa normalmente en 1 hora a 48 horas, pero el tiempo de reacción puede extenderse o reducirse adecuadamente.

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

**(Procedimiento 8)**

El presente procedimiento es un procedimiento de desprotección de un grupo protector PG<sub>3</sub> del Compuesto (XIII) (en el que PG<sub>2</sub> y PG<sub>3</sub> tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente, y X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> y W tienen el mismo significado que los símbolos para la Fórmula (I) anterior), obtenido en el Procedimiento 7 descrito anteriormente, para de ese modo producir el Compuesto (XIV) (en el que PG<sub>2</sub> tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente, y X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> y W tienen el mismo significado que los símbolos para la Fórmula (I) anterior).

Para la reacción de desprotección de PG<sub>3</sub>, el procedimiento puede variar dependiendo del tipo del grupo protector o la estabilidad del compuesto, pero pueden realizarse procedimientos descritos en la bibliografía [Véase T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons (1981)] o procedimientos equivalentes a los mismos. Por ejemplo, el Compuesto (XIII) en el que PG<sub>3</sub> es *terc*-butoxicarbonilo puede desprotegerse en un disolvente mixto de ácido trifluoroacético y cloroformo.

El presente procedimiento también puede realizarse mediante el mismo procedimiento que el utilizado en el Procedimiento 3, o un procedimiento equivalente al mismo, o una combinación del mismo con un procedimiento usado comúnmente.

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

**(Procedimiento 9)**

El presente procedimiento es un procedimiento de someter al Compuesto (XIV) (en el que PG<sub>2</sub> tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente, y X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> y W tienen el mismo significado que los símbolos para la Fórmula (I) anterior), obtenido en el Procedimiento 8 descrito anteriormente, y al Compuesto (VIII) (en el que LG<sub>2</sub> representa un grupo saliente, tal como cloruro o hidróxido, y R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen el mismo significado que los símbolos para la Fórmula (I) anterior), a una reacción de condensación, para de ese modo producir el Compuesto (XV) (en el que PG<sub>2</sub> tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente; R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> y W tienen el mismo significado que los

símbolos para la Fórmula (I) anterior).

El Compuesto (VIII) usado en este procedimiento puede ilustrarse mediante ácido 3-cloro-2-fluorobenzoico. El Compuesto (VIII) está disponible en el mercado o puede producirse por un procedimiento conocido.

El presente procedimiento también puede realizarse mediante el mismo procedimiento que el utilizado en el Procedimiento 4, o un procedimiento equivalente al mismo, o una combinación del mismo con un procedimiento usado comúnmente.

El Compuesto (XV) resultante, se somete a aislamiento y purificación por medios de separación y purificación conocidos, tales como, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolventes, reprecipitación o cromatografía, o puede someterse al siguiente procedimiento sin aislamiento ni purificación.

Si no hay necesidad de la desprotección respecto al Compuesto (XV), entonces el Compuesto (XV) se convierte por si mismo en el compuesto de acuerdo con la presente invención sin realizar el Procedimiento 10 ni los procedimientos posteriores a este.

#### (Procedimiento 10)

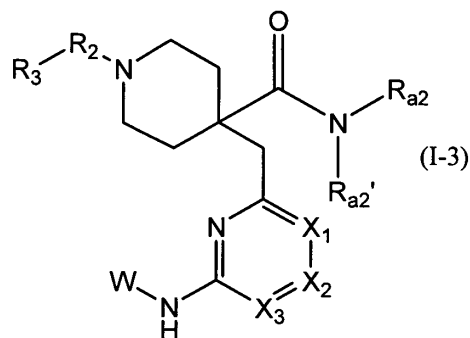
El presente procedimiento es un procedimiento de desprotección de un grupo protector PG<sub>2</sub> del Compuesto (XV) (en el que PG<sub>2</sub> tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> y W tienen el mismo significado que los símbolos para la Fórmula (I) anterior), obtenido en el Procedimiento 9 descrito anteriormente, para de ese modo producir el Compuesto (I-2) (en el que R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> y W tienen el mismo significado que los símbolos para la Fórmula (I) anterior).

Para la reacción de desprotección de PG<sub>2</sub>, el procedimiento puede variar dependiendo del tipo del grupo protector o la estabilidad del compuesto, pero pueden realizarse los procedimientos descritos en la bibliografía [Véase T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons (1981)] o procedimientos equivalentes al mismo. Por ejemplo, el Compuesto (XV) (en el que PG<sub>2</sub> es (2-(trimetilsilil)etoxi)metil) puede desprotegerse en un disolvente mixto de ácido trifluoroacético y agua.

El presente procedimiento también puede realizarse mediante el mismo procedimiento que el utilizado en el Procedimiento 5 o un procedimiento equivalente al mismo, o una combinación del mismo con un procedimiento usado comúnmente.

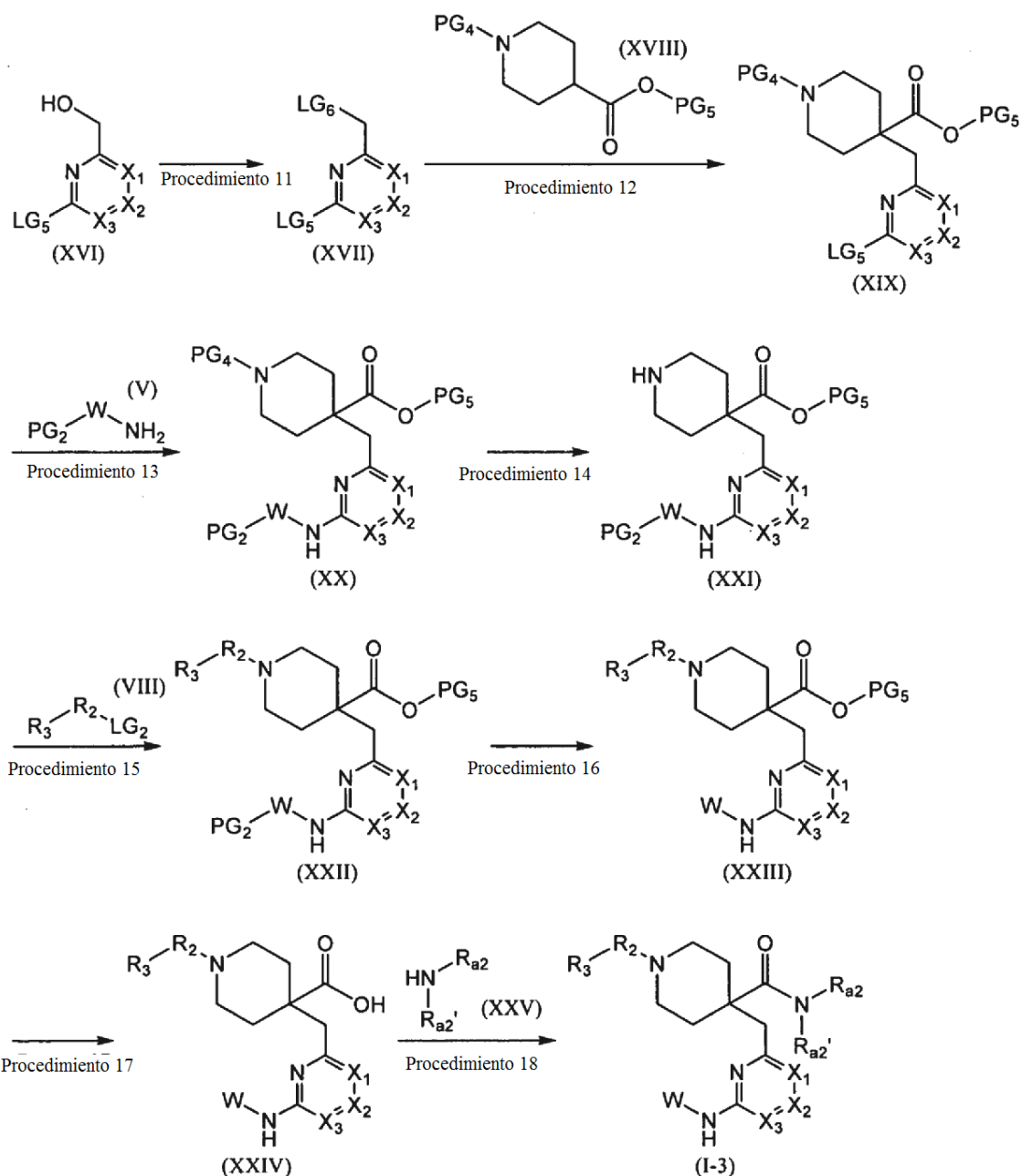
El Compuesto (I-2) resultante, se somete a aislamiento y purificación por medios de separación y purificación conocidos, tales como, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolventes, reprecipitación o cromatografía.

Entre los compuestos representados por la Fórmula General (I) (en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> y W tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente) de acuerdo con la invención, el compuesto de Fórmula (I-3):



(en la que R<sub>1</sub> es CONR<sub>a2</sub>R<sub>a2'</sub>; R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>a2</sub>, R<sub>a2'</sub>, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, y W tienen el mismo significado que los símbolos para la Fórmula (I) anterior) puede prepararse mediante, por ejemplo, el siguiente procedimiento.



**(Procedimiento 11)**

- 5 El presente procedimiento es un procedimiento de convertir un grupo hidroxilo del Compuesto (XVI) (en el que  $LG_5$  es un grupo saliente, tal como un átomo de halógeno, y  $X_1, X_2$  y  $X_3$  tienen el mismo significado que los símbolos para la Fórmula (I) anterior), en un grupo saliente, tal como, por ejemplo, metilsulfonilo, cloro o bromo, para de ese modo producir el Compuesto (XVII) (en el que  $LG_6$  es un grupo saliente, tal como, por ejemplo, metilsulfonilo o un átomo de halógeno,  $LG_5$  tiene el mismo significado que ha definido anteriormente, y  $X_1, X_2$  y  $X_3$  tienen el mismo significado que los símbolos para la Fórmula (I) anterior).

El Compuesto (XVI) usado en este procedimiento puede ilustrarse mediante (6-bromopiridin-2-il)metanol. El Compuesto (XVI) está disponible en el mercado o puede prepararse por un procedimiento conocido.

- 15 La reacción utilizada en este procedimiento emplea un procedimiento bien conocido por los expertos en la materia. En la reacción utilizada en este procedimiento, específicamente, por ejemplo, el Compuesto (XVII), en el que  $LG_6$  es metilsulfonilo, puede obtenerse haciendo reaccionar el Compuesto (XVI) con cloruro de metanosulfonilo en un disolvente, tal como cloroformo, cloruro de metileno, tetrahydrofurano, *N,N*-dimetilformamida, éter dietílico o acetato de etilo, en presencia de una base, tal como trietilamina o diisopropilamina. En este caso, se usa cloruro de

metanosulfonilo en una cantidad de 1 a 10 mol, preferentemente de 1 a 3 mol; y la base se utiliza en una cantidad de 1 a 20 mol, preferentemente de 1 a 6 mol, respecto a 1 mol del Compuesto (XVI). La temperatura de reacción puede seleccionarse adecuadamente por un experto en la materia de acuerdo con el compuesto de partida o el disolvente de reacción utilizado, pero es normalmente de 0 °C a temperatura ambiente. También, la reacción se completa normalmente entre 10 minutos y 2 horas, pero el tiempo de reacción puede extenderse o reducirse adecuadamente.

También, el Compuesto (XVII) en el que LG<sub>6</sub> es bromo puede obtenerse haciendo reaccionar el Compuesto (XVII) en el que LG<sub>6</sub> es metilsulfonilo, con bromuro de litio en un disolvente, tal como *N,N*-dimetilformamida, *N*-metil-2-pirrolidinona o similar. En este caso, se usa bromuro de litio en una cantidad de 1 a 100 mol, preferentemente de 1 a 10 mol, respecto a 1 mol del Compuesto (XVII) en el que LG<sub>6</sub> es metilsulfonilo. La temperatura de reacción puede seleccionarse adecuadamente por una por un experto en la materia de acuerdo con el compuesto de partida o el disolvente de reacción utilizado, pero es normalmente de 0 °C a la temperatura de ebullición del disolvente. También, la reacción se completa normalmente entre 1 hora a 24 horas, pero el tiempo de reacción puede extenderse o reducirse adecuadamente.

El Compuesto (XVII) resultante, se somete a aislamiento y purificación por medios de separación y purificación conocidos, tales como, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolventes, reprecipitación o cromatografía, o puede someterse al siguiente procedimiento sin aislamiento ni purificación.

#### (Procedimiento 12)

El presente procedimiento es un procedimiento de someter al Compuesto (XVII) (en el que LG<sub>5</sub> y LG<sub>6</sub> tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente, y X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> y X<sub>3</sub> tienen el mismo significado que los símbolos para la Fórmula (I) anterior), obtenido en el Procedimiento 11 descrito anteriormente, y al Compuesto (XVIII) (en el que PG<sub>4</sub> es un grupo protector, tal como *tert*-butoxicarbonilo, y PG<sub>5</sub> es un grupo protector, tal como metilo, etilo o *tert*-butilo), a una reacción de alquilación, para de ese modo producir el Compuesto (XIX) (en el que LG<sub>5</sub>, PG<sub>4</sub> y PG<sub>5</sub> tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente, y X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> y X<sub>3</sub> tienen el mismo significado que los símbolos para la Fórmula (I) anterior).

El Compuesto (XVIII) usado en este procedimiento puede ilustrarse mediante 4-etilpiperidin-1,4-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo y similar. El Compuesto (XVIII) está disponible en el mercado o puede producirse por un procedimiento conocido.

La reacción de alquilación utilizada en este procedimiento emplea un procedimiento bien conocido por los expertos en la materia. En la reacción de alquilación utilizada en este procedimiento, específicamente, por ejemplo, el Compuesto (XIX) puede sintetizarse haciendo reaccionar el compuesto (XVIII) en un disolvente, tal como tetrahidrofurano con una base, tal como diisopropilamida de litio o hexametildisilazida de litio, para producir un enolato del Compuesto (XVIII), seguido de la adición al mismo del Compuesto (XVII) y, si fuese necesario, un aditivo, tal como triamida hexametilfosfórica o 1,3-dimetil-2-imidazolidinona y similar, para de ese modo producir el Compuesto (XIX). En esta reacción, el Compuesto (XVIII) se utiliza en una cantidad de 1 a 10 mol, preferentemente de 1 a 3 mol; y la base se utiliza en una cantidad de 1 a 10 mol, preferentemente de 1 a 3 mol; y el aditivo se utiliza en una cantidad de 1 a 100 mol, preferentemente de 1 a 10 mol, respecto a 1 mol del Compuesto (XVII). La temperatura de reacción puede seleccionarse adecuadamente por un experto en la materia de acuerdo con el compuesto de partida o el disolvente de reacción utilizado, pero es normalmente de -78 °C a temperatura ambiente. También, la reacción se completa normalmente en 1 a 48 horas, pero el tiempo de reacción puede extenderse o reducirse adecuadamente.

El Compuesto (XIX) resultante, se somete a aislamiento y purificación por medios de separación y purificación conocidos, tales como, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolventes, reprecipitación o cromatografía, o puede someterse al siguiente procedimiento sin aislamiento ni purificación.

#### (Procedimiento 13)

El presente procedimiento es un procedimiento de someter al Compuesto (XIX) (en el que LG<sub>5</sub>, PG<sub>4</sub> y PG<sub>5</sub> tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente, y X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> y X<sub>3</sub> tienen el mismo significado que los símbolos para la Fórmula (I) anterior), obtenido en el Procedimiento 12 descrito anteriormente, y al Compuesto (V) (en el que PG<sub>2</sub> puede estar ausente o, si está presente, es un grupo protector, tal como 4-metoxibencilo, 2,4-dimetoxibencilo, bencilo, metoximetilo, (2-(trimetilsilil)etoxi)metilo o *tert*-butilo, preferentemente (2-(trimetilsilil)etoxi)metilo, metoximetilo o *tert*-butilo, y W tiene el mismo significado que el símbolo para la Fórmula (I) anterior), a una reacción de aminación, para de ese modo producir el Compuesto (XX) (en el que PG<sub>2</sub>, PG<sub>4</sub> y PG<sub>5</sub> tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente, y X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> y W tienen el mismo significado que los símbolos para la Fórmula (I) anterior).

El Compuesto (V) utilizado en este procedimiento puede ilustrarse mediante 2-aminotiazol, 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-amina, 1-*tert*-butil-3-metil-1H-pirazol-5-amina, 1-*tert*-butil-1H-pirazol-5-amina y similares. El Compuesto (V) está disponible en el mercado o puede prepararse por un procedimiento

conocido (por ejemplo, Phosphorus, Sulfur y Silicon and the Related Elements, Vol.177, N° 11, páginas 2651-2659 (2002) y Journal of Chemical Research, Synopses, Vol.6, página 198 (1979)).

El presente procedimiento también puede realizarse por el mismo procedimiento que el utilizado en el Procedimiento 2, o un procedimiento equivalente al mismo o una combinación del mismo con un procedimiento usado comúnmente.

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

#### (Procedimiento 14)

El presente procedimiento es un procedimiento de desprotección de un grupo protector PG<sub>4</sub> del Compuesto (XX) (en el que PG<sub>2</sub>, PG<sub>4</sub> y PG<sub>5</sub> tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente, y X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> y W tienen el mismo significado que los símbolos para la Fórmula (I) anterior), obtenido en el Procedimiento 13 descrito anteriormente, para de ese modo producir el Compuesto (XXI) (en el que PG<sub>2</sub> y PG<sub>5</sub> tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente, y X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> y W tienen el mismo significado que los símbolos para la Fórmula (I) anterior).

Para la reacción de desprotección de PG<sub>4</sub>, el procedimiento puede variar dependiendo del tipo del grupo protector o la estabilidad del compuesto, pero pueden realizarse los procedimientos descritos en la bibliografía [Véase T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons (1981)] o procedimientos equivalentes al mismo. Por ejemplo, el Compuesto (XX) en el que PG<sub>4</sub> es *tert*-butoxicarbonilo puede desprotegerse en un disolvente mixto de ácido trifluoroacético y cloroformo.

El presente procedimiento también puede realizarse por el mismo procedimiento que el utilizado en el Procedimiento 3, o un procedimiento equivalente al mismo o una combinación del mismo con un procedimiento usado comúnmente.

El Compuesto (XXI) resultante, se somete a aislamiento y purificación por medios de separación y purificación conocidos, tales como, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolventes, reprecipitación o cromatografía o puede someterse al siguiente procedimiento sin aislamiento ni purificación.

#### (Procedimiento 15)

El presente procedimiento es un procedimiento de someter al Compuesto (XXI) (en el que PG<sub>2</sub> y PG<sub>5</sub> tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente, y X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> y W tienen el mismo significado que los símbolos para la Fórmula (I) anterior), obtenido en el Procedimiento 14 descrito anteriormente, y al Compuesto (VIII) (en el que LG<sub>2</sub> representa un grupo saliente, tal como cloruro o hidroxilo, y R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen el mismo significado que los símbolos para la Fórmula (I) anterior), a una reacción de condensación, para de ese modo producir el Compuesto (XXII) (en el que PG<sub>2</sub> y PG<sub>5</sub> tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente, y R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> y W tienen el mismo significado que los símbolos para la Fórmula (I) anterior).

El Compuesto (VIII) usado en este procedimiento puede ilustrarse mediante ácido 3-cloro-2-fluorobenzoico o ácido 2-fluoro-3-(trifluorometil)benzoico. El Compuesto (VIII) está disponible en el mercado o puede producirse por un procedimiento conocido.

El presente procedimiento también puede realizarse por el mismo procedimiento que el utilizado en el Procedimiento 4, o un procedimiento equivalente al mismo o una combinación del mismo con un procedimiento usado comúnmente.

El Compuesto (XXII) resultante, se somete a aislamiento y purificación por medios de separación y purificación conocidos, tales como, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolventes, reprecipitación o cromatografía o puede someterse al siguiente procedimiento sin aislamiento ni purificación.

#### (Procedimiento 16)

El presente procedimiento es un procedimiento de desprotección de un grupo protector PG<sub>2</sub> del Compuesto (XXII) (en el que PG<sub>2</sub> y PG<sub>5</sub> tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> y W tienen el mismo significado que los símbolos para la Fórmula (I) anterior), obtenido en el Procedimiento 15 descrito anteriormente, para de ese modo producir el Compuesto (XXIII) (en el que PG<sub>5</sub> tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente, y R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> y W tienen el mismo significado que los símbolos para la Fórmula (I) anterior).

Para la reacción de desprotección de PG<sub>2</sub>, el procedimiento puede variar dependiendo del tipo del grupo protector o la estabilidad del compuesto, pero pueden realizarse procedimientos descritos en la bibliografía [Véase T.W. Greene,

Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons (1981)] o procedimientos equivalentes al mismo.

Por ejemplo, el Compuesto (XXII) en el que PG<sub>2</sub> es *tert*-butilo puede desprotegerse en un disolvente de ácido fórmico. La temperatura de reacción puede seleccionarse adecuadamente por un experto en la materia de acuerdo con el compuesto de partida o el disolvente de reacción utilizado, pero es normalmente de la temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente. También, la reacción se completa normalmente entre 1 hora a 24 horas, pero el tiempo de reacción puede extenderse o reducirse adecuadamente.

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

#### (Procedimiento 17)

El presente procedimiento es un procedimiento de desprotección de un grupo protector PG<sub>5</sub> del Compuesto (XXIII) (en el que PG<sub>5</sub> tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente, y R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> y W tienen el mismo significado que los símbolos para la Fórmula (I) anterior), obtenido en el Procedimiento 16 descrito anteriormente, para de ese modo producir el Compuesto (XXIV) (en el que R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> y W tienen el mismo significado que los símbolos para la Fórmula (I) anterior).

Para la reacción de desprotección de PG<sub>5</sub>, el procedimiento puede variar dependiendo del tipo de grupo protector o la estabilidad del compuesto, pero pueden realizarse los procedimientos descritos en la bibliografía [Véase T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons (1981)] o procedimientos equivalentes al mismo. Por ejemplo, el Compuesto (XXIII) en el que PG<sub>5</sub> es etilo, puede desprotegerse en un disolvente, tal como metanol o etanol usando una solución de hidróxido sódico acuoso o similar. Cuando el hidróxido sódico se usa para la reacción de desprotección, el hidróxido sódico se utiliza en una cantidad de 1 a 100 mol, preferentemente de 1 a 10 mol, respecto a 1 mol del Compuesto (XXIII).

La temperatura de reacción puede seleccionarse adecuadamente por un experto en la materia de acuerdo con el compuesto de partida o el disolvente de reacción utilizado, pero es normalmente de la temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente. También, la reacción se completa normalmente entre 1 hora y 24 horas, pero el tiempo de reacción puede extenderse o reducirse adecuadamente.

El Compuesto (XXIV) resultante, se somete a aislamiento y purificación por medios de separación y purificación conocidos, tales como, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolventes, reprecipitación o cromatografía, o puede someterse al siguiente procedimiento sin aislamiento ni purificación.

#### (Procedimiento 18)

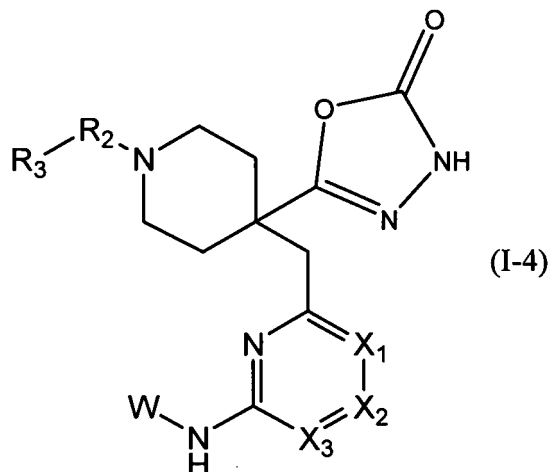
El presente procedimiento es un procedimiento de someter al Compuesto (XXIV) (en el que R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> y W tienen el mismo significado que los símbolos para la Fórmula (I) anterior), obtenido en el Procedimiento 17 anterior, y al Compuesto (XXV) (en el que R<sub>a2</sub> y R<sub>a2</sub> tienen el mismo significado que los símbolos para la Fórmula (I) anterior), a una reacción de condensación, para de ese modo producir el Compuesto (I-3) (en el que R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>a2</sub>, R<sub>a2</sub>', X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> y W tienen el mismo significado que los símbolos para la Fórmula (I) anterior).

El Compuesto (XXIV) usado en esta reacción puede ilustrarse mediante cloruro de amonio, metilamina, dimetilamina y similares. El Compuesto (XXV) está disponible en el mercado o puede prepararse por un procedimiento conocido.

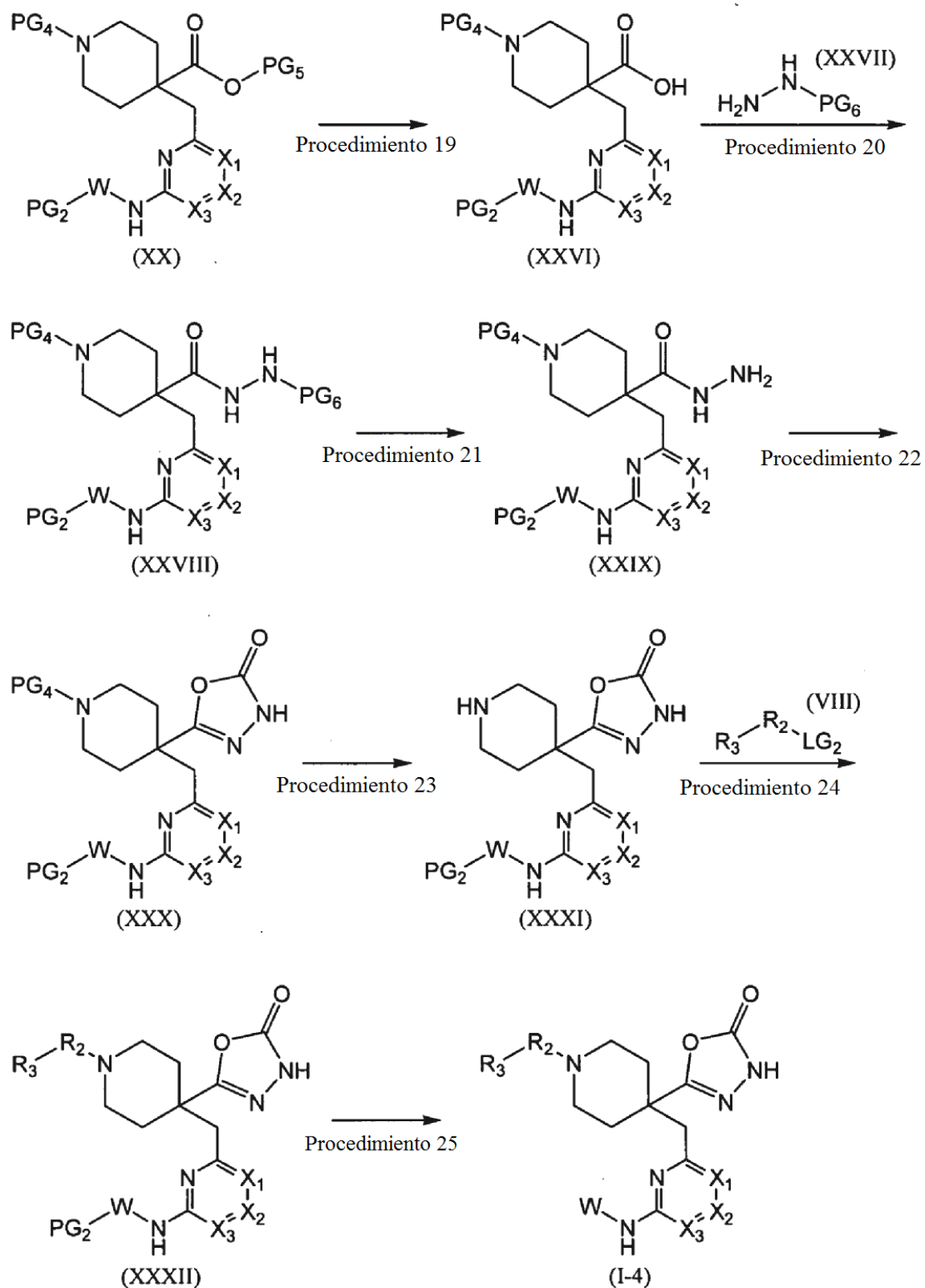
La reacción de condensación usada en este procedimiento puede realizarse usando un ácido carboxílico del Compuesto (XXIV), o un derivado reactivo del mismo, y el Compuesto (XXV). El "derivado reactivo" del Compuesto (XXIV) puede ilustrarse mediante un anhídrido de ácido mixto, un éster activado, una amida activada y similares; y pueden obtenerse de acuerdo con el procedimiento descrito en Science of Synthesis (2005), Vol. 21,43. Específicamente, por ejemplo, la reacción de condensación puede realizarse usando el Compuesto (XXIV) y el Compuesto (XXV) en un disolvente, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, *N,N*-dimetilformamida, 1,4-dioxano, diclorometano o cloroformo, junto con un agente de condensación, tal como 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y 1-hidroxibenzotriazol. En este caso, el Compuesto (XXV) se utiliza en una cantidad de 1 a 10 mol, preferentemente 1 a 3 mol; y el agente de condensación se utiliza en una cantidad de 1 a 10 mol, preferentemente 1 a 3 mol, respecto a 1 mol del Compuesto (XXIV). La temperatura de reacción se selecciona adecuadamente por una persona experta en la materia de acuerdo con el compuesto de partida o el disolvente de reacción utilizado, pero es normalmente de temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente usado en la reacción. También, la reacción se completa normalmente entre 1 hora y 24 horas, pero el tiempo de reacción puede extenderse o reducirse adecuadamente.

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

- 5 También en el caso en el que  $R_1$  es  $CONR_{a4}OR_{a4}'$  (en el que  $R_{a4}$  y  $R_{a4}'$  tienen el mismo significado que los símbolos para la Fórmula (I) anterior), la reacción pertinente puede realizarse por el mismo procedimiento que el utilizado en el Procedimiento 18 anterior, o un procedimiento equivalente al mismo o una combinación del mismo con un procedimiento usado comúnmente.
- 10 Entre los compuestos representados por la Fórmula General (I) (en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$  y  $W$  tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente) de acuerdo con la invención, el compuesto de Fórmula (I-4):



- 15 (en el que  $R_1$  es 1,3,4-oxadiazol-2 (3H)-ona; y  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$  y  $W$  tienen el mismo significado que los símbolos para la Fórmula (I) anterior) puede prepararse mediante, por ejemplo, el siguiente procedimiento.

**(Procedimiento 19)**

5 El presente procedimiento es un procedimiento de desprotección de un grupo protector PG<sub>5</sub> del Compuesto (XX) (en el que PG<sub>2</sub>, PG<sub>4</sub> y PG<sub>5</sub> tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente, y X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> y W tienen el mismo significado que los símbolos para la Fórmula (I) anterior), obtenido en el Procedimiento 13 descrito anteriormente, para de ese modo producir el Compuesto (XXVI) (en el que PG<sub>2</sub> y PG<sub>4</sub> tienen el mismo significado que se ha definido

anteriormente, y  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$  y  $W$  tienen el mismo significado que los símbolos para la Fórmula (I) anterior).

Para la reacción de desprotección de  $PG_5$ , el procedimiento puede variar dependiendo de tipo del grupo protector o la estabilidad del compuesto, pero pueden realizarse los procedimientos descritos en la bibliografía [Véase T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons (1981)] o procedimientos equivalentes. Por ejemplo, el Compuesto (XX) en el que  $PG_5$  es etilo, puede desprotegerse en un disolvente, tal como metanol o etanol usando una solución de hidróxido sódico acuoso o similar.

El presente procedimiento también puede realizarse por el mismo procedimiento que el utilizado en el Procedimiento 17, o un procedimiento equivalente al mismo o una combinación del mismo con un procedimiento usado comúnmente.

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

#### (Procedimiento 20)

El presente procedimiento es un procedimiento de someter al Compuesto (XXVI) (en el que  $PG_2$  y  $PG_4$  tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente, y  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$  y  $W$  tienen el mismo significado que los símbolos para la Fórmula (I) anterior), obtenido en el Procedimiento 19 descrito anteriormente, y al Compuesto (XXVII) (en el que  $PG_6$  puede estar ausente, o si está presente, es un grupo protector, tal como *tert*-butoxicarbonilo, etoxicarbonilo o benciloxicarbonilo), a una reacción de condensación, para de ese modo producir el Compuesto (XXVIII) (en el que  $PG_2$ ,  $PG_4$  y  $PG_6$  tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente, y  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$  y  $W$  tienen el mismo significado que los símbolos para la Fórmula (I) anterior).

El Compuesto (XXVII) usado en este procedimiento puede ilustrarse mediante *tert*-butilcarbato, etoxicarbonilhidrazina, benciloxicarbonilhidrazina o hidrazina. El Compuesto (XXVII) está disponible en el mercado o puede producirse por un procedimiento conocido.

El presente procedimiento también puede realizarse por el mismo procedimiento que el utilizado en el Procedimiento 18, o un procedimiento equivalente al mismo o una combinación del mismo con un procedimiento usado comúnmente.

El Compuesto (XXVIII) resultante, se somete a aislamiento y purificación por medios de separación y purificación conocidos, tales como, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolventes, reprecipitación o cromatografía, o puede someterse al siguiente procedimiento sin aislamiento ni purificación.

#### (Procedimiento 21)

El presente procedimiento es un procedimiento de desprotección de un grupo protector  $PG_6$  del Compuesto (XXVIII) (en el que  $PG_2$ ,  $PG_4$  y  $PG_6$  tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente, y  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$  y  $W$  tienen el mismo significado que los símbolos para la Fórmula (I) anterior), obtenido en el Procedimiento 20 descrito anteriormente, para de ese modo producir el Compuesto (XXIX) (en el que  $PG_2$  y  $PG_4$  tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente, y  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$  y  $W$  tienen el mismo significado que los símbolos para la Fórmula (I) anterior).

Para la reacción de desprotección de  $PG_6$ , el procedimiento puede variar dependiendo del tipo del grupo protector o la estabilidad del compuesto, pero pueden realizarse los procedimientos descritos en la bibliografía [Véase T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons (1981)] o procedimientos equivalentes al mismo. Por ejemplo, el Compuesto (XXVIII) en el que  $PG_6$  es benciloxicarbonilo puede desprotegerse por hidrogenación en un disolvente, tal como metanol o etanol usando hidróxido de paladio sobre carbono o similar. Cuando se usa hidróxido de paladio sobre carbono para la reacción de desprotección, se usa hidróxido de paladio sobre carbono en una cantidad de 0,1 a 10 mol, preferentemente de 0,1 a 5 mol, respecto a 1 mol del Compuesto (XXVIII). La temperatura de reacción puede seleccionarse adecuadamente por un experto en la materia de acuerdo con el compuesto de partida o el disolvente de reacción utilizado, pero es normalmente de la temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente. La presión de reacción es normalmente de 1 atm a 100 atm. También, la reacción se completa normalmente entre 1 hora a 24 horas, pero el tiempo de reacción puede extenderse o reducirse adecuadamente.

El Compuesto (XXIX) resultante, se somete a aislamiento y purificación por medios de separación y purificación conocidos, tales como, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolventes, reprecipitación o cromatografía, o puede someterse al siguiente procedimiento sin aislamiento ni purificación.

**(Procedimiento 22)**

El presente procedimiento es un procedimiento de convertir un grupo carbohidrazida del Compuesto (XXIX) (en el que PG<sub>2</sub> y PG<sub>4</sub> tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente, y X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> y W tienen el mismo significado que los símbolos para la Fórmula (I) anterior), obtenido en el Procedimiento 21 descrito anteriormente, en un grupo heterocíclico del mismo, para de ese modo producir el Compuesto (XXX) (en el que PG<sub>2</sub> y PG<sub>4</sub> tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente, y X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> y W tienen el mismo significado que los símbolos para la Fórmula (I) anterior).

La reacción utilizada en este procedimiento emplea un procedimiento bien conocido para una persona experta en la materia. La reacción puede realizarse de acuerdo con el procedimiento descrito en la bibliografía, por ejemplo, Journal of Medicinal Chemistry (1993) Vol. 36, Página 1090. En la reacción utilizada en este procedimiento, específicamente, por ejemplo, el Compuesto (XXX) puede sintetizarse haciendo reaccionar el Compuesto (XXIX) con 1,1'-carbonildiimidazol, si fuese necesario usando una base, tal como trietilamina o N,N-diisopropiletilamina, en presencia de un disolvente, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o N-metil-2-pirrolidinona. En este caso, se usa 1,1'-carbonildiimidazol en una cantidad de 1 a 10 mol, preferentemente 1 a 3 mol; si fuese necesario, se usa una base en una cantidad de 1 a 10 mol, preferente de 1 a 3 mol, respecto a 1 mol del compuesto (XXIX). La temperatura de reacción se selecciona adecuadamente por una persona experta en la materia de acuerdo con el compuesto de partida o el disolvente de reacción utilizado, pero es normalmente de la temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente usado en la reacción. También, la reacción se completa normalmente entre 1 hora a 24 horas, pero el tiempo de reacción puede extenderse o reducirse adecuadamente.

El Compuesto (XXX) resultante, se somete a aislamiento y purificación por medios de separación y purificación conocidos, tales como, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolventes, reprecipitación o cromatografía, o puede someterse al siguiente procedimiento sin aislamiento ni purificación.

**(Procedimiento 23)**

El presente procedimiento es un procedimiento de desprotección de un grupo protector PG<sub>4</sub> del Compuesto (XXX) (en el que PG<sub>2</sub> y PG<sub>4</sub> tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente, y X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> y W tienen el mismo significado que los símbolos para la Fórmula (I) anterior), obtenido en el Procedimiento 22 descrito anteriormente, para de ese modo producir el Compuesto (XXXI) (en el que PG<sub>2</sub> tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente, y X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> y W tienen el mismo significado que los símbolos para la Fórmula (I) anterior).

Para la reacción de desprotección de PG<sub>4</sub>, el procedimiento puede variar dependiendo del tipo del grupo protector o la estabilidad del compuesto, pero pueden realizarse los procedimientos descritos en la bibliografía [Véase T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons (1981)] o procedimientos equivalentes al mismo. Por ejemplo, el Compuesto (XXX) en el que PG<sub>4</sub> es *tert*-butoxicarbonilo puede desprotegerse en un disolvente mixto de ácido trifluoroacético y cloroformo.

El presente procedimiento también puede realizarse por el mismo procedimiento que el utilizado en el Procedimiento 3, o un procedimiento equivalente al mismo o una combinación del mismo con un procedimiento usado comúnmente.

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

**(Procedimiento 24)**

El presente procedimiento es un procedimiento de someter al Compuesto (XXXI) (en el que PG<sub>2</sub> tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente, y X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> y W tienen el mismo significado que los símbolos para la Fórmula (I) anterior), obtenido en el Procedimiento 23 descrito anteriormente, y al Compuesto (VIII) (en el que LG<sub>2</sub> representa un grupo saliente, tal como cloruro o hidroxilo, y R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen el mismo significado que los símbolos para la Fórmula (I) anterior), a una reacción de condensación, para de ese modo producir el Compuesto (XXXII) (en el que PG<sub>2</sub> tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente; R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> y W tienen el mismo significado que los símbolos para la Fórmula (I) anterior).

El Compuesto (VIII) usado en este procedimiento puede ilustrarse mediante ácido 3-cloro-2-fluorobenzoico, ácido 2-fluoro-3-(trifluorometil)benzoico, cloruro de 2-(trifluorometil)bencenosulfonilo o cloruro de 2,3-diclorobencenosulfonilo. El Compuesto (VIII) está disponible en el mercado o puede producirse por un procedimiento conocido.

El presente procedimiento también puede realizarse por el mismo procedimiento que el utilizado en el Procedimiento 4, o un procedimiento equivalente al mismo o una combinación del mismo con un procedimiento usado comúnmente.



El Compuesto (XXXII) resultante, se somete a aislamiento y purificación por medios de separación y purificación conocidos, tales como, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolventes, reprecipitación o cromatografía, o puede someterse al siguiente procedimiento sin aislamiento ni purificación.

Si no hay necesidad para la desprotección respecto al Compuesto (XXXII), entonces el Compuesto (XV) se convierte por sí mismo en el compuesto de acuerdo con la presente invención sin realizar el Procedimiento 25 y los procedimientos posteriores a este.

#### (Procedimiento 25)

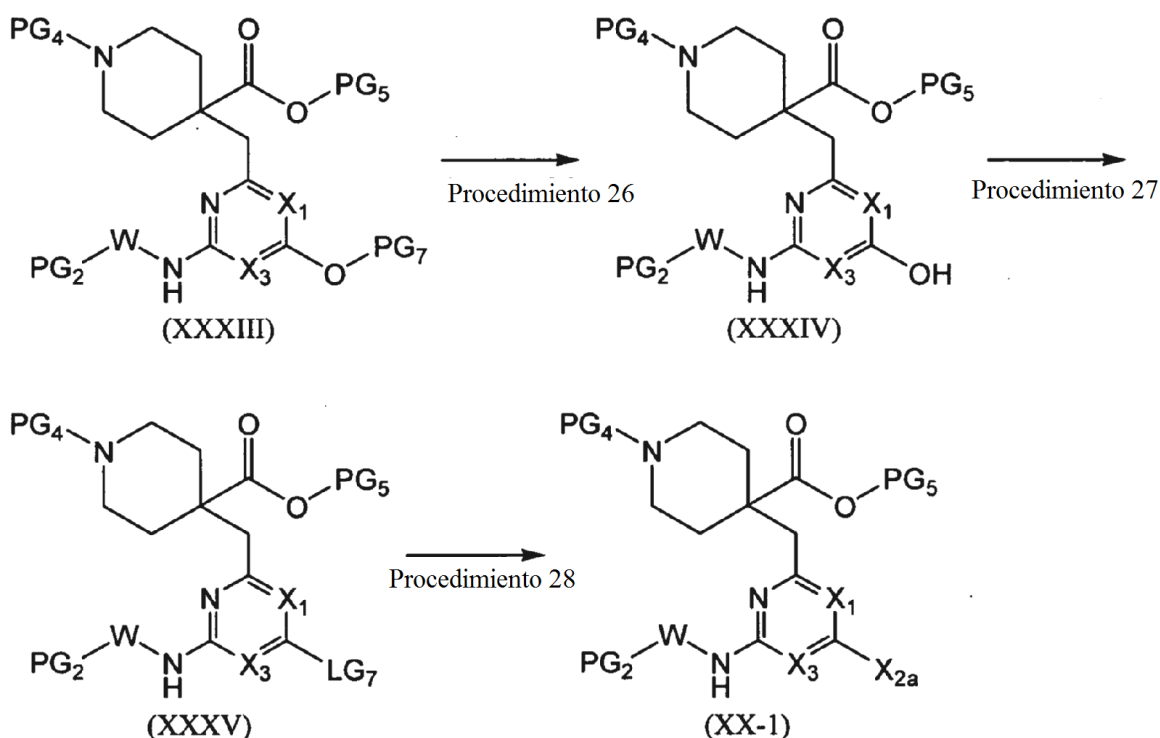
El presente procedimiento es un procedimiento de desprotección de un grupo protector PG<sub>2</sub> del Compuesto (XXXII) (en el que PG<sub>2</sub> tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> y W tienen el mismo significado que los símbolos para la Fórmula (I) anterior), obtenido en el Procedimiento 24 descrito anteriormente, para de ese modo producir el Compuesto (I-4) (en el que R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> y W tienen el mismo significado que los símbolos para la Fórmula (I) anterior).

Para la reacción de desprotección de PG<sub>2</sub>, el procedimiento puede variar dependiendo del tipo del grupo protector o la estabilidad del compuesto, pero pueden realizarse los procedimientos descritos en la bibliografía [Véase T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons (1981)] o procedimientos equivalentes al mismo. Por ejemplo, el Compuesto (XXXII) (en el que PG<sub>2</sub> es *tert*-butilo) puede desprotegerse en un disolvente de ácido fórmico.

El presente procedimiento también puede realizarse por el mismo procedimiento que el utilizado en el Procedimiento 16, o un procedimiento equivalente al mismo o una combinación del mismo con un procedimiento usado comúnmente.

El Compuesto (I-4) resultante, se somete a aislamiento y purificación por medios de separación y purificación conocidos, tales como, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolventes, reprecipitación o cromatografía.

El Compuesto (XX-1) (en el que PG<sub>2</sub>, PG<sub>4</sub> y PG<sub>5</sub> tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente; X<sub>2</sub> es CX<sub>2a</sub>; X<sub>1</sub>, X<sub>3</sub> y W tienen el mismo significado que los símbolos para la Fórmula (I) anterior) puede producirse, por ejemplo, mediante el siguiente procedimiento:



**(Procedimiento 26)**

El presente procedimiento es un procedimiento de desprotección de un grupo protector PG<sub>7</sub> del Compuesto (XXXIII) (en el que PG<sub>7</sub> es un grupo protector, tal como bencilo; PG<sub>2</sub>, PG<sub>4</sub> y PG<sub>5</sub> tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente; X<sub>1</sub>, X<sub>3</sub> y W tienen el mismo significado que los símbolos para la Fórmula (I) anterior), para de ese modo producir el Compuesto (XXXIV) (en el que PG<sub>2</sub>, PG<sub>4</sub> y PG<sub>5</sub> tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente, y X<sub>1</sub>, X<sub>3</sub> y W tienen el mismo significado que los símbolos para la Fórmula (I) anterior).

El Compuesto (XXXIII) puede obtenerse de la misma manera que en las etapas de los Procedimientos 11 a 13 usando un material, tal como (4-(benciloxi)-6-cloropiridin-2-il)metanol.

Para la reacción de desprotección de PG<sub>7</sub>, el procedimiento puede variar dependiendo del tipo de grupo protector o la estabilidad del compuesto, pero pueden realizarse los procedimientos descritos en la bibliografía [Véase T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons (1981)] o procedimientos equivalentes al mismo. Por ejemplo, el Compuesto (XXXIII) en el que PG<sub>7</sub> es benciloxycarbonilo puede desprotegerse mediante hidrogenación en un disolvente, tal como metanol o etanol, usando hidróxido de paladio sobre carbono o similar.

El presente procedimiento también puede realizarse por el mismo procedimiento que el utilizado en el Procedimiento 21, o un procedimiento equivalente al mismo o combinación del mismo con un procedimiento usado comúnmente.

El Compuesto (XXXIV) resultante, se somete a aislamiento y purificación por medios de separación y purificación conocidos, tales como, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolventes, reprecipitación o cromatografía, o puede someterse al siguiente procedimiento sin aislamiento ni purificación.

**(Procedimiento 27)**

El presente procedimiento es un procedimiento de convertir un grupo hidroxilo del Compuesto (XXXIV) (en el que PG<sub>2</sub>, PG<sub>4</sub> y PG<sub>5</sub> tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente, y X<sub>1</sub>, X<sub>3</sub> y W tienen el mismo significado que los símbolos para la Fórmula (I) anterior), obtenido en el Procedimiento 26 descrito anteriormente, en un grupo saliente tal como, por ejemplo, trifluorometilsulfonilo, para de ese modo producir el Compuesto (XXXV) (en el que LG<sub>7</sub> es un grupo saliente, PG<sub>2</sub>, PG<sub>4</sub> y PG<sub>5</sub> tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente, y X<sub>1</sub>, X<sub>3</sub> y W tienen el mismo significado que los símbolos para la Fórmula (I) anterior).

La reacción utilizada en este procedimiento emplea un procedimiento bien conocido por los expertos en la materia. En la reacción utilizada en este procedimiento, específicamente, por ejemplo, el Compuesto (XXXV) en el que LG<sub>7</sub> es trifluorometilsulfonilo puede obtenerse haciendo reaccionar el Compuesto (XXXIV) con anhídrido trifluorometanosulfónico en un disolvente, tal como cloroformo, cloruro de metileno, tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida, éter dietílico o acetato de etilo, en presencia de una base, tal como trietilamina o diisopropilamina. En este caso, se usa anhídrido trifluorometanosulfónico en una cantidad de 1 a 10 mol, preferentemente de 1 a 3 mol; y la base se utiliza en una cantidad de 1 a 20 mol, preferentemente de 1 a 6 mol, respecto a 1 mol del compuesto (XXXIV). La temperatura de reacción puede seleccionarse adecuadamente por un experto en la materia de acuerdo con el compuesto de partida o el disolvente de reacción utilizado, pero es normalmente de 0 °C a temperatura ambiente. También, la reacción se completa normalmente entre 10 minutos a 2 horas, pero el tiempo de reacción puede extenderse o reducirse adecuadamente.

El Compuesto (XXXV) resultante, se somete a aislamiento y purificación por medios de separación y purificación conocidos, tales como, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolventes, reprecipitación o cromatografía, o puede someterse al siguiente procedimiento sin aislamiento ni purificación.

**(Procedimiento 28)**

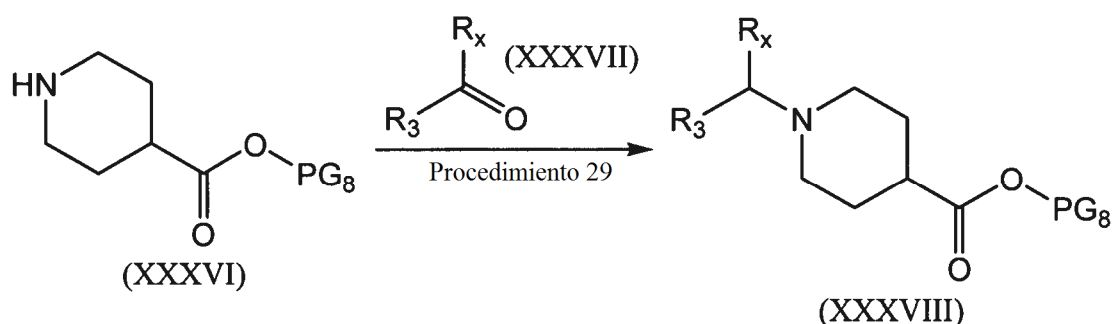
El presente procedimiento es un procedimiento de someter al Compuesto (XXXV) (en el que LG<sub>7</sub>, PG<sub>2</sub>, PG<sub>4</sub> y PG<sub>5</sub> tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente, y X<sub>1</sub>, X<sub>3</sub> y W tienen el mismo significado que los símbolos para la Fórmula (I) anterior), obtenido en el Procedimiento 27 descrito anteriormente, y ácido borónico, a una reacción de acoplamiento, para de ese modo producir el Compuesto (XX-1) (en el que PG<sub>2</sub>, PG<sub>4</sub> y PG<sub>5</sub> tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente, y X<sub>1</sub>, X<sub>2a</sub>, X<sub>3</sub> y W tienen el mismo significado que los símbolos para la Fórmula (I) anterior).

La reacción de acoplamiento utilizada en este procedimiento emplea un procedimiento bien conocido por los expertos en la materia. En la reacción de acoplamiento utilizada en este procedimiento, específicamente, por ejemplo, la síntesis puede realizarse haciendo reaccionar el Compuesto (XXXV) y ácido borónico, tal como ácido fenilborónico, en un disolvente tal como 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano o tolueno, usando un catalizador de paladio tal como (1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno)dichloropaldio (II); y una base tal como carbonato de cesio o fosfato potásico. En la reacción, se usa 0,5 a 3 mol, preferentemente 1 mol de ácido fenilborónico; se usa 0,001 a 1 mol,

preferentemente 0,05 a 0,5 mol de catalizador de paladio; y se usa 1 a 10 mol, preferentemente 1 a 3 mol de la base, respecto a 1 mol del compuesto (XXXV). La temperatura de reacción se selecciona adecuadamente por una persona experta en la materia de acuerdo con el compuesto de partida o el disolvente de reacción utilizado, pero es normalmente de 50 °C al punto de ebullición del disolvente usado en la reacción. También, la reacción se completa normalmente entre 1 hora a 24 horas, pero el tiempo de reacción puede extenderse o reducirse adecuadamente.

El Compuesto (XX-1) resultante se somete a aislamiento y purificación por medios de separación y purificación conocidos, tales como, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolventes, reprecipitación o cromatografía, o puede someterse al siguiente procedimiento sin aislamiento ni purificación.

El Compuesto (XXXVIII) (en el que PG<sub>8</sub> tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente, R<sub>3</sub> y R<sub>x</sub> tienen el mismo significado que los símbolos para la Fórmula (I) anterior) puede producirse, por ejemplo, mediante el siguiente procedimiento:



#### (Procedimiento 29)

El presente procedimiento es un procedimiento de someter al Compuesto (XXXVI) (en el que PG<sub>8</sub> es un grupo protector, tal como metilo, etilo o *tert*-butilo) y al Compuesto (XXXVII) (en el que R<sub>3</sub> y R<sub>x</sub> tienen el mismo significado que el símbolo para la Fórmula (I) anterior), a una reacción de condensación, para de ese modo producir el Compuesto (XXXVIII) (en el que PG<sub>8</sub> tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente, y R<sub>3</sub> y R<sub>x</sub> tienen el mismo significado que los símbolos para la Fórmula (I) anterior).

El Compuesto (XXXVI) usado en este procedimiento puede ilustrarse mediante isonipecotato de etilo y similares. El Compuesto (XXXVI) está disponible en el mercado.

El Compuesto (XXXVII) usado en este procedimiento puede ilustrarse mediante 2,2,2-trifluoro-1-(3-(trifluorometil)fenil)etanona y similares. El Compuesto (XXXVII) está disponible en el mercado.

La condensación reductora utilizada en este procedimiento emplea un procedimiento bien conocido por los expertos en la materia. La condensación reductora, por ejemplo, puede realizarse de acuerdo con un procedimiento descrito en Tetrahedron Letters (1990), Vol. 31, 5547. En la condensación reductora utilizada en este procedimiento, específicamente, por ejemplo, el Compuesto (XXXVIII) puede sintetizarse haciendo reaccionar el Compuesto (XXXVI) y el Compuesto (XXXVII) en un disolvente, tal como cloruro de metileno con una base, tal como trietilamina y un ácido de Lewis, tal como cloruro de titanio (IV) para producir una base de Schiff del Compuesto (XXXVI), seguido de la adición al mismo de un agente reductor, tal como cianoborohidruro sódico en un disolvente, tal como metanol. En esta reacción, el Compuesto (XXXVII) se utiliza en una cantidad de 1 a 10 mol, preferentemente de 1 a 3 mol; la base se utiliza en una cantidad de 1 a 10 mol, preferentemente de 1 a 5 mol; el ácido de Lewis se utiliza en una cantidad de 0,5 a 5 mol, preferentemente de 0,5 a 2,5 mol; y el agente reductor se utiliza en una cantidad de 1 a 100 mol, preferentemente de 3 a 10 mol, respecto a 1 mol del compuesto (XXXVI). La temperatura de reacción puede seleccionarse adecuadamente por un experto en la materia de acuerdo con el compuesto de partida o el disolvente de reacción utilizado, pero es normalmente de la temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente usado en la reacción. También, la reacción se completa normalmente en 1 hora a 48 horas, pero el tiempo de reacción puede extenderse o reducirse adecuadamente.

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

A continuación, se explicarán las acciones inhibitoras de Aurora A y Aurora B del compuesto de Fórmula General (I) de acuerdo con la invención.

#### Actividad inhibitora de Aurora A

##### (1) Purificación de Aurora A

Se integró el ADNc del extremo N marcado-His de Aurora A humana en un vector de expresión, la cual se expresó entonces altamente en células de *Escherichia coli* BL-21-CodonPlus(DE3)-RIL. La *Escherichia coli* se recolectó y se lisó, y luego la proteína Aurora A humana marcada-His se aplicó en una columna de níquel quelado y se eluyó de la columna con imidazol. Las fracciones activas se desalaron con una columna de desalación para dar una enzima purificada.

##### (2) Medición de la actividad de la Aurora A

Para la medición de la actividad de la Aurora A, se utilizó como sustrato un péptido sintético (5-FAM (5-carboxifluoresceína)- $\gamma$ -ácido aminobutírico- Ala-Leu-Arg-Arg-Ala-Ser-Leu-Gly-NH<sub>2</sub>)(SEQ.ID.NO.:1), que se consiguió en Toray Research Center, Inc.

Para la reacción de fosforilación, se toma como referencia el método de Upstate, Inc. [Kinase Profiler™ Assay Protocols], y se detectó la fosforilación del sustrato utilizando tecnología IMAP® (Molecular Devices, Co. Ltd.) (Gaudet EW. et. al, J.Biomol. Screen, 8, 164-175(2003)). Concretamente, la reacción de fosforilación y la detección se llevó a cabo de la siguiente manera:

La reacción de fosforilación se llevó a cabo utilizando una placa de 384 pocillos, y el volumen de reacción fue de 10  $\mu$ l por pocillo. El tampón de reacción está compuesto por 50 mM de Tris-tampón cloruro (pH 7,4), 15 mM de acetato magnésico, y 0,2 mM de etilenodiamina-N,N,N',N'-ácido tetra acético (EDTA). A este se le añadió la proteína Aurora A purificada, 10 nM del sustrato péptido, y 20  $\mu$ M de adenosina 5'-trifosfato (ATP), y luego se llevó a cabo la reacción a 30 °C durante 120 minutos.

A partir de aquí, con el fin de terminar y detectar la reacción, se añadieron a cada pocillo 30  $\mu$ l del reactivo de unión IMAP (marca registrada) (Reactivo de unión progresiva IMAP, R7284) que se había diluido (1:400) en el tampón de unión 1x IMAP A (Tampón de unión progresiva IMAP, R7282). Se mantuvo en reposo la solución durante 60 minutos en oscuridad y luego se midió la polarización de fluorescencia utilizando un lector de placas de extremo alto (longitud de onda de excitación: 485 nm; longitud de onda de emisión: 520 nm).

El compuesto que se iba a ensayar se añadió al sistema de reacción tal que se preparó diluciones en serie del compuesto en dimetilsulfóxido (DMSO), y luego se añadieron 0,5  $\mu$ l de esta solución para su ensayo en cada pocillo. Cada pocillo de control se proporcionó añadiendo 0,5  $\mu$ l de DMSO al pocillo en vez de la solución de DMSO que contenía el compuesto que se iba a ensayar.

#### Actividad inhibitora de Aurora B

##### (1) Medición de la actividad de la Aurora B (método A)

Se utilizó un ensayo desarrollado en kit para IMAP (marca registrada) (Aurora B), obtenido en Carna Biosciences, Inc., para la reacción de fosforilación, y se detectó la fosforilación utilizando la tecnología IMAP. El ensayo desarrollado en kit que se utilizó está compuesto de un tampón de ensayo, Aurora B humana marcada-GST (AurB)/complejo de proteínas humanas marcadas-His NCENP (secuencia de aminoácidos: 803-916, AAU04398.1), y una solución de ATP/sustrato. Utilizando el mismo, se realizó la reacción de fosforilación de acuerdo con un protocolo parcialmente revisado adjunto al kit, y luego se detectó la fosforilación del sustrato utilizando tecnología IMAP.

Para la reacción de fosforilación, se utilizó una placa de 384 pocillos, y el volumen de reacción era de 10  $\mu$ l/pocillo. La composición del tampón de reacción (tampón de ensayo) estaba compuesta por 20 mM de tampón HEPES (pH 7,4), 0,01 % de Tween-20 y 2 mM de ditiotreitól (DTT). A esto se le añadían el complejo de proteínas AurB/INCENP, 100 nM del sustrato, y 40  $\mu$ M de ATP, y 1 mM de sal de magnesio, y luego se realizó la reacción a 25 °C durante 45 minutos. A continuación, con el fin de terminar y detectar la reacción, se añadieron a cada pocillo 30  $\mu$ l de reactivo de unión IMAP (marca registrada)(Reactivo de unión progresiva IMAP, R7284) que se había diluido (1:400) en 1x de tampón A de unión IMAP (Tampón A de unión progresiva IMAP, 5x solución matriz, R7282). La solución se dejó en reposo durante 60 minutos en oscuridad, y luego se midió la polarización de fluorescencia utilizando un lector de placas de extremo alto (longitud de onda de excitación: 485 nm; longitud de onda de emisión: 520 nm).

El compuesto que se va a ensayar se añadió al sistema de reacción tal que se preparó una dilución en serie del compuesto en DMSO, y luego 0,5  $\mu$ l de esa solución se añadió para el ensayo en cada pocillo. Cada pocillo de control se proporcionó añadiendo 0,5  $\mu$ l de DMSO en el pocillo en vez de la solución de DMSO que contiene el compuesto que

se va a ensayar.

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

#### 5 (a) Purificación de Aurora B

El ADNc de la Aurora B humana que tiene una marca de histidina fusionada en el terminal amino se integró en un vector de expresión, la cual entonces se expresó altamente en células de *Escherichia coli* BL21-CodonPlus(DE3)-RIL. Se recuperaron las células de *Escherichia coli* y se solubilizaron, y luego se adsorbió la proteína Aurora A con histidina marcada en una columna de níquel quelado y se eluyó de la columna con imidazol. La fracción activa se desaló con una columna de desalación para dar una enzima pura.

(b) Medición de la actividad de Aurora B

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

La reacción se llevó a cabo por medio de una modificación parcial del método de la medición de la actividad de la Aurora A. La cantidad de la reacción líquida era de 21,1  $\mu$ l, y la composición del tampón de reacción (tampón R2) era de 50 mM de Tris-tampón hidrocloreto (pH 7,4) /15 mM de acetato magnésico/ 0,2 mM etilenodiamina-N,N,N',N'-ácido tetra acético (EDTA). A esto se le añadió la Aurora B purificada, 100  $\mu$ M de un péptido sustrato, 100  $\mu$ M de adenosina trifosfato (ATP) sin marcar y 1  $\mu$ Ci de ATP marcado con [ $\gamma$ - $^{33}$ P] (2.500 Ci/mmol o más), y la mezcla se dejó reaccionar a 30 °C durante 20 minutos. Luego, 10  $\mu$ l de tampón fosfato 350 mM se añadió al sistema de reacción para parar la reacción. El péptido sustrato se adsorbió en una placa de 96 pocillos de papel de filtro P81 y luego se lavó con 130 mM de tampón fosfato varias veces. La actividad de radiación del péptido se midió con un contador líquido de centelleo. El ATP marcado con [ $\gamma$ - $^{33}$ P] se obtuvo en Amersham Biosciences Co., Ltd.

El compuesto que se va a ensayar se añadió al sistema de reacción tal que se preparó primero una dilución en serie del compuesto en dimetilsulfóxido, y se añadieron 1,1  $\mu$ l de esta solución. Se proporcionó un control añadiendo 1,1  $\mu$ l de DMSO al sistema de reacción.

Utilizando el método anterior (en la medición de la actividad de Aurora B, se utilizó el Método A), se obtuvieron los resultados de la medición de las actividades de Aurora A y Aurora B como se muestra en la Tabla 1. El compuesto de acuerdo con la invención muestra una actividad inhibidora selectiva de Aurora A. Se obtienen resultados similares cuando se utilizó el Método B en la medición de la actividad de Aurora B.

| Ejemplo    | Actividad inhibidora de Aurora A (CI <sub>50</sub> , nM) | Actividad inhibidora de Aurora B (CI <sub>50</sub> , nM) |
|------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Ejemplo 2  | 0,91                                                     | 368,7                                                    |
| Ejemplo 3  | 1,60                                                     | 400                                                      |
| Ejemplo 4  | 1,14                                                     | >1000                                                    |
| Ejemplo 5  | 0,63                                                     | 554,9                                                    |
| Ejemplo 6  | 1,57                                                     | >1000                                                    |
| Ejemplo 7  | 0,61                                                     | 134,8                                                    |
| Ejemplo 8  | 0,79                                                     | 554,9                                                    |
| Ejemplo 9  | 0,25                                                     | 35,8                                                     |
| Ejemplo 10 | 0,27                                                     | 165,8                                                    |
| Ejemplo 11 | 0,26                                                     | 235,8                                                    |
| Ejemplo 13 | 2,55                                                     | 608,9                                                    |
| Ejemplo 14 | 0,40                                                     | >1000                                                    |
| Ejemplo 15 | 0,25                                                     | 77,5                                                     |
| Ejemplo 16 | 0,41                                                     | 156,7                                                    |
| Ejemplo 17 | 0,30                                                     | 380,8                                                    |
| Ejemplo 18 | 1,23                                                     | >1000                                                    |
| Ejemplo 19 | 1,27                                                     | >1000                                                    |

A continuación, la acción supresora del crecimiento celular del compuesto de Fórmula General (I) de acuerdo con la invención se explicará posteriormente.

Método para valorar el efecto farmacéutico utilizando células

## a) Reactivo

5 Se obtuvo suero fetal bovino (FCS) en Moredgate Biotech, y el medio DMEM se obtuvo en Invitrogen Corp. El WST-8 se obtuvo en Kishida Chemical Co., Ltd.

## b) Células

10 Se obtuvieron células humanas de cáncer de cuello de útero (HeLa S3) en la Colección de Cultivos Tipos (ATCC).

## c) Método para valorar el efecto

15 Las células se suspendieron en medio DMEM que contenía un 10 % de FCS, y la suspensión celular se dispensó en una placa de plástico de 96 pocillos a una tasa de 750 células /100 microlitros por pocillo. La placa se incubó una noche en un 5 % CO<sub>2</sub> – 95 % de aire a 37 °C. Se midió el crecimiento celular tras la incubación por el método WST-8 (H. Tominaga, et al., Anal. Commun., 36, 47-50 (1999)). Aquí el método WST-8 se refiere a un método en el que se añadieron 20 microlitros de una solución de reactivo WST-8 a cada pocillo, se realiza la incubación a 37 °C durante 60 minutos., la placa se agita, y se mide la cantidad de formazán que se produce por un método colorimétrico para determinar la tasa inhibidora del fármaco. Se determinó la concentración del 50 % de inhibición del crecimiento (CI<sub>50</sub>, μM) del compuesto.

25 Como se muestra en la Tabla 2, el compuesto de acuerdo con la invención mostraba un efecto inhibidor del crecimiento celular excelente contra las células cancerosas derivadas del ser humano (HeLa S3).

|            | Efecto inhibidor del crecimiento celular (HeLaS3) (CI <sub>50</sub> , μM) |
|------------|---------------------------------------------------------------------------|
| Ejemplo 2  | 0,78                                                                      |
| Ejemplo 9  | 0,22                                                                      |
| Ejemplo 10 | 0,28                                                                      |
| Ejemplo 14 | 1,73                                                                      |
| Ejemplo 17 | 0,10                                                                      |
| Ejemplo 19 | 1,01                                                                      |

Método para valorar el efecto del uso combinado de fármacos en células

## a) Reactivo

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

## b) Células

35 Se obtuvieron células humanas de cáncer de cuello de útero (HeLa S3) en la Colección de Cultivos Tipos (ATCC).

## c) Método de valoración del efecto

40 Se suspendieron las células en un medio DMEM que contenía un 10 % de FCS, y la suspensión celular se dispensó en dos placas de plástico de 96 pocillos a una tasa de 750 células/100 microlitros por pocillo. Las placas se incubaron una noche en un 5 % de CO<sub>2</sub> – 95 % de aire a 37 °C. Un fármaco se sometió a dilución graduada pen dimetilsulfóxido y después se diluyeron más con DMSO o con un medio DMEM que contiene un 10 % de FCS y que también contenía 0,6 nM de docetaxel. Luego, se dispensó cada una de las diluciones en una de las placas en las que se habían diseminado las células, a una tasa de 100 microlitros por pocillo. La concentración final de docetaxel en este estado era de 0,3 nM. También, las concentraciones en el caso de la administración única del compuesto de acuerdo con la invención eran 0,003, 0,01, 0,03, 0,1, 0,3, 1, 3 y 10 μM. Las placas se incubaron durante otros tres días en un 5 % de CO<sub>2</sub> – 95 % de aire a 37 °C. Se midió el crecimiento celular tras la incubación por el método WST-8 (H. Tominaga, et al., Anal. Commun., 36, 47-50 (1999)). Aquí, el método WST-8 se refiere a un método en el que 20 microlitros de una solución de reactivo WST-8 se añade a cada pocillo, se realiza la incubación a 37 °C durante 60 minutos, se agita la placa y se mide la cantidad de formazán producidos por un método colorimétrico para determinar la tasa inhibidora del fármaco. Se determinaron los efectos inhibidores del crecimiento de docetaxel y del compuesto de acuerdo con la invención, con el valor obtenido con el tratamiento con DMSO solo definido como el 0 %.

55 El compuesto de acuerdo con la invención mostraba un efecto inhibidor del crecimiento celular excelente así como una acción sinérgica con un agente antitumoral tipo taxano tal como el docetaxel contra las células de cáncer derivadas del ser humano (HeLa S3), como se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3

| Ejemplo    | Efecto inhibidor del crecimiento celular por la administración de docetaxel solo (0,3 nM) (%) | Conc. del compuesto de Ejemplo (nM) | Efecto inhibidor del crecimiento celular por la administración del compuesto de Ejemplo solo (%) | Efecto inhibidor del crecimiento celular por la administración combinada de docetaxel y el compuesto de Ejemplo (%) |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ejemplo 2  | 49,6                                                                                          | 300                                 | 23,9                                                                                             | 90,2                                                                                                                |
| Ejemplo 9  | 51,6                                                                                          | 30                                  | 20,3                                                                                             | 90,9                                                                                                                |
| Ejemplo 10 | 51,6                                                                                          | 30                                  | 3,3                                                                                              | 84,8                                                                                                                |
| Ejemplo 14 | 49,6                                                                                          | 300                                 | 3,3                                                                                              | 80,7                                                                                                                |
| Ejemplo 17 | 51,6                                                                                          | 10                                  | 4,2                                                                                              | 80,8                                                                                                                |
| Ejemplo 19 | 49,6                                                                                          | 100                                 | 7,6                                                                                              | 86,0                                                                                                                |

A partir de lo anterior, el compuesto de acuerdo con la invención se cree que es útil como un agente antitumoral ya que muestra no solo una acción inhibidora del crecimiento celular excelente basada en una actividad inhibidora selectiva de Aurora A, sino también una acción sinérgica en el uso combinado con otro agente antitumoral. Por lo tanto, se cree que una composición farmacéutica o un inhibidor selectivo de Aurora A que contenga el nuevo derivado de aminopiridina de acuerdo con la invención o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo es eficaz en el tratamiento de pacientes con cáncer.

La composición farmacéutica y el inhibidor mencionados anteriormente, y el agente antitumoral mencionado anteriormente puede contener un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Aquí, el "vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable" se refiere a excipientes [por ejemplo, grasas, cera de abeja, polioles semisólidos y líquidos, aceites naturales o hidrogenados, etc.]; agua (por ejemplo, agua destilada, agua destilada particularmente para inyección, etc.), solución salina fisiológica, alcohol (por ejemplo, etanol), glicerol, polioles, solución acuosa de glucosa, manitol, aceites vegetales, etc.); aditivos [por ejemplo, agentes extensores, agentes desintegrantes, aglutinantes, lubricantes, agentes humectantes, estabilizantes, emulsionantes, dispersantes, conservantes, edulcorantes, colorantes, condimentos o agentes aromatizantes, agentes concentradores, diluyentes, sustancias tampón, disolventes o agentes solubilizantes, químicos para conseguir un efecto de almacenamiento, sales que modifican la presión osmótica, agentes de revestimiento o antioxidantes], y similares.

Un tumor adecuado para el que se espera que el efecto terapéutico del compuesto de acuerdo con la invención se puede ejemplificar por el cáncer sólido humano. Ejemplos de cáncer sólido humano incluyen cáncer de cerebro, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de esófago, cáncer de tiroides, carcinoma de células pequeñas, carcinoma de células no pequeñas, cáncer de mama, cáncer de estómago, cáncer de vesícula y conductos biliares, cáncer de hígado, cáncer de páncreas, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer ovárico, corioepitelioma, cáncer uterino, cáncer de cuello de útero, cáncer de pelvis renal y ureteral, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, cáncer peneano, cáncer testicular, cáncer embrionario, tumor de Wilm, cáncer de piel, melanoma maligno, neuroblastoma, osteosarcoma, tumor de Ewing, sarcoma de tejidos blandos, y similares.

A continuación, la "sal o éster farmacéuticamente aceptable" se explicará posteriormente.

Cuando el compuesto de acuerdo con la invención se utiliza como un agente antitumoral o similar, también se puede utilizar en forma de sal farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos típicos de la sal farmacéuticamente aceptable incluyen una sal con un álcali metálico tal como el sodio y el potasio; una sal con un ácido inorgánico, tal como clorhídrico, sulfato, nitrato, fosfato, carbonato, carbonato hidrógeno, y perclorato; una sal con un ácido orgánico, tal como acetato, propionato, lactato, maleato, fumarato, tartrato, malato, citrato, y ascorbato; una sal con ácido sulfónico, tal como metanosulfonato, isetionato, bencenosulfonato, y toluenosulfonato; una sal con aminoácidos ácidos, tales como aspartato y glutamato, y similares. Una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto (I) es preferentemente una sal con un ácido inorgánico, tal como hidrocloreuro, sulfato, nitrato, fosfato, carbonato, carbonato hidrógeno, y perclorato; más preferentemente hidrocloreuro.

El proceso para la preparación de una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de acuerdo con la invención se puede llevar a cabo por una combinación apropiada de los métodos que se utilizan convencionalmente en el campo de la síntesis química orgánica. Un ejemplo específico del mismo es un método en el que una solución del compuesto de acuerdo con la invención en su forma libre se somete a titulación de neutralización con una solución alcalina o una solución ácida.

Ejemplos del éster del compuesto de acuerdo con la invención incluyen metil éster y etil éster. Tales ésteres se pueden preparar por esterificación de un grupo carboxilo libre de acuerdo con un método convencional.

Con respecto a cada preparación de la preparación combinada de acuerdo con la invención se pueden seleccionar varias formas de preparación, y ejemplos de las mismas incluyen las preparaciones orales tales como comprimidos,

cápsulas, polvos, gránulos o líquidos, o preparaciones parenterales líquidas estériles tales como soluciones o suspensiones, supositorios, ungüentos y similares.

Las preparaciones sólidas se pueden preparar en forma de comprimido, cápsula, gránulo y polvo sin ningún aditivo, o se prepara utilizando vehículos apropiados (aditivos). Ejemplos de tales vehículos (aditivos) pueden incluir los sacáridos tales como lactosa o glucosa; almidón de maíz, trigo o arroz; ácidos grasos tales como el ácido esteárico; sales inorgánicas tales como metasilicato aluminato de magnesio o fosfato cálcico anhidro; polímeros sintéticos tales como la polivinilpirrolidona o glicol polialquilenos; alcoholes tales como el alcohol estearílico o el alcohol bencílico; derivados de celulosa sintética tales como metil celulosa, carboximetilcelulosa, etilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa; y otros aditivos que se utilizan convencionalmente tales como gelatina, talco, aceite vegetal y goma arábiga.

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

Las preparaciones líquidas se producen en forma de suspensión, jarabe, inyección e infusión gota a gota (fluido intravenoso) utilizando aditivos apropiados que se utilizan convencionalmente en las preparaciones líquidas, tales como agua, alcohol o un aceite derivado de plantas tal como el aceite de soja, aceite de maní y aceite de sésamo.

En particular, cuando las preparaciones se administran por vía parenteral en forma de inyección intramuscular, inyección intravenosa o inyección subcutánea, se puede ejemplificar un disolvente o diluyente apropiado por agua destilada para inyección, una solución acuosa de hidrocloreto de lidocaína (para inyección intramuscular), solución salina fisiológica, solución acuosa de glucosa, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, líquido para inyección intravenosa (por ejemplo, una solución acuosa de ácido cítrico, citrato sódico y similares) o una solución electrolítica (para infusión intravenosa gota a gota e inyección intravenosa), o una solución mezclada de los mismos.

Tal inyección puede estar en forma de una solución disuelta preliminarmente, o en forma de polvo per se o polvo asociado con un vehículo (aditivo) adecuado que se disuelve en el momento del uso. El líquido para inyección puede contener, por ejemplo, del 0,1 al 10 % por peso de un principio activo del peso total de la preparación.

Las preparaciones líquidas tales como suspensión o jarabe para la administración oral pueden contener, por ejemplo, del 0,1 al 10 % por peso de un principio activo basándose en el peso total de la preparación.

Cada preparación de la preparación combinada de acuerdo con la invención se puede preparar por un experto habituado en la técnica de acuerdo con métodos convencionales o técnicas comunes. Por ejemplo, se puede preparar una preparación que contiene otro agente antitumoral que se utiliza en combinación con el compuesto representado por la Fórmula General (I), si la preparación es una preparación oral, por ejemplo, mezclando una cantidad apropiada del agente antitumoral con una cantidad apropiada de lactosa y vertiendo esta mezcla en cápsulas de gelatina dura que son adecuadas para la administración oral. Por otra parte, la preparación se puede llevar a cabo, si la preparación que contiene el agente antitumoral está en inyección, por ejemplo, mezclando una cantidad apropiada del agente antitumoral con una cantidad apropiada de solución salina fisiológica al 0,9 %, y vertiendo esta mezcla en viales para inyección.

También, en el caso de una preparación de combinación que contiene el compuesto representado por la Fórmula General (I) de acuerdo con la invención y otro agente antitumoral, un experto habituado en la técnica puede preparar fácilmente la preparación de acuerdo con métodos convencionales o técnicas comunes.

En el proceso de acuerdo con la invención, la unidad terapéutica preferida puede variar de acuerdo con, por ejemplo, la vía de administración del compuesto representado por la Fórmula General (I), el tipo del compuesto de Fórmula General (I) utilizado; el tipo de la vía de administración y la forma de dosificación del otro agente antitumoral utilizado en combinación; y el tipo de células que se van a tratar, la afección del paciente, y similares. El tratamiento óptimo bajo condiciones determinadas puede determinarlo un experto en la técnica, basándose la unidad terapéutica convencional fijada y/o basándose en el contenido de la presente especificación.

En el proceso de acuerdo con la invención, la unidad terapéutica para el compuesto representado por la Fórmula General (I) puede variar de acuerdo con, específicamente, el tipo de compuesto utilizado, el tipo de composición compuesta, frecuencia de aplicación y el sitio específico que se va a tratar, seriedad de la enfermedad, edad del paciente, diagnóstico del doctor, el tipo de cáncer, o similares. Sin embargo, como referencia ejemplar, la dosis diaria de un adulto puede estar en el intervalo de, por ejemplo, 1 a 1.000 mg en caso de administración oral. En el caso de administración parenteral, preferentemente administración intravenosa, y más preferentemente infusión intravenosa gota a gota, la dosis diaria puede estar en un intervalo de, por ejemplo, 1 a 100 mg/m<sup>2</sup> (de área de superficie corporal). Aquí, en el caso de infusión intravenosa gota a gota, la administración puede llevarse a cabo continuamente durante, por ejemplo, 1 a 48 horas. Además, la frecuencia de administración puede variar dependiendo del método de administración y los síntomas, pero es, por ejemplo, de una a cinco veces al día. De manera alternativa, la administración intermitente periódicamente tal como la administración día sí día no, la administración cada dos días, o



similar se puede emplear también en el método de administración, El periodo de retirada de la medicación en el caso de administración parenteral es, por ejemplo, de 1 a 6 semanas.

5 Aunque la unidad terapéutica para el otro agente antitumoral que se utiliza en combinación con la composición representada por la Fórmula General (I) no se limita particularmente, se puede determinar, si fuera necesario, por los expertos en la técnica de acuerdo con la bibliografía conocida. Ejemplo de esta pueden ser los siguientes.

10 La unidad terapéutica de 5-fluorouracilo (5-FU) es tal que, en el caso de administración oral, por ejemplo, se administran 200 a 300 mg por día en una a tres veces de forma consecutiva, y en el caso de inyección, por ejemplo, se administran de 5 a 15 mg/kg por día una vez al día durante los primeros 5 días consecutivos por inyección intravenosa o infusión intravenosa gota a gota, y luego se administran de 5 a 7,5 mg/kg una vez día sí día no por inyección intravenosa o infusión intravenosa gota a gota (la dosis se puede aumentar o disminuir apropiadamente).

15 La unidad terapéutica de S-1 (Tegafur, Gimestat y Ostad potásico) es tal que, por ejemplo, la dosis inicial (dosis única) se fija con la cantidad de referencia siguiente de acuerdo con el área de superficie corporal, y se administra por vía oral dos veces al día, tras el desayuno y la cena, durante 28 días consecutivos, seguido por una retirada de la medicación durante 14 días. Esto se establece como un curso de administración, que se repite. La cantidad inicial de referencia por unidad de área de superficie corporal (equivalente Tegafur) es de 40 mg en una administración para un área menor de 1,25 m<sup>2</sup>; 50 mg en una administración para un área de 1,25 m<sup>2</sup> a menos de 1,5 m<sup>2</sup>; 60 mg en una administración para un área de 1,5 m<sup>2</sup> o más. Esta dosis se aumenta o disminuye apropiadamente dependiendo de la afección del paciente.

25 La unidad terapéutica para la gemcitabina es, por ejemplo, de 1 g de gemcitabina/m<sup>2</sup> en una administración, que se administra por infusión intravenosa gota a gota durante un periodo de 30 minutos, y se continúa con una administración por semana durante 3 semanas, seguido por la retirada de la medicación en la cuarta semana. Esto se establece como un curso de administración, que se repite. La dosis se disminuye apropiadamente de acuerdo con la edad, los síntomas y el desarrollo de efectos secundarios.

30 La unidad terapéutica de doxorrubicina (por ejemplo, hidrocloreuro de doxorrubicina) es tal que, por ejemplo, en el caso de inyección intravenosa, se administran 10 mg (0,2 mg/kg) (título) una vez al día por administración intravenosa en un solo pinchazo durante 4 a 6 días consecutivos, seguido por la retirada de la medicación durante 7 a 10 días. Esto se establece como un curso de administración, que se repite dos o tres veces. Aquí, la dosis es preferentemente de 500 mg (título)/m<sup>2</sup> (área de superficie corporal) o menos, y se puede aumentar o disminuir apropiadamente dentro de este intervalo.

35 La unidad terapéutica para el etopósido es tal que, por ejemplo, en el caso de inyección intravenosa, se administran 60 a 100 mg/m<sup>2</sup> (área de superficie corporal) por día durante 5 días consecutivos, seguido por la retirada de la medicación durante 3 semanas (la dosis se puede aumentar o disminuir apropiadamente). Esto se establece como un curso de administración, que se repite. Mientras que en el caso de administración oral, por ejemplo, se administran 175 a 200 mg por día durante 5 días consecutivos, seguido por la retirada de la medicación durante tres semanas (la dosis se puede aumentar o disminuir apropiadamente). Esto se establece como un curso de administración, que se repite.

45 La unidad terapéutica del docetaxel (hidrato de docetaxel) es tal que, por ejemplo, se administran 60 mg como docetaxel/m<sup>2</sup> (área de superficie corporal) una vez al día por infusión intravenosa gota a gota durante un periodo de 1 hora o más con un intervalo de 3 a 4 semanas (la dosis se puede aumentar o disminuir apropiadamente).

50 La unidad terapéutica del paclitaxel es tal que, por ejemplo, se administran 210 mg/m<sup>2</sup> (área de superficie corporal) una vez al día por infusión intravenosa gota a gota durante un periodo de 3 horas, seguido por retirada de la medicación durante al menos 3 semanas. Esto se establece como un curso de administración, que se repite. La dosis puede aumentarse o disminuirse apropiadamente.

55 La unidad terapéutica para el cisplatino es tal que, por ejemplo, se administran 300 a 400 mg/m<sup>2</sup> (área de superficie corporal) una vez al día, seguido por las retirada de la medicación durante 3 semanas o más (la dosis se puede aumentar o disminuir apropiadamente). Esto se establece como un curso de administración, que se repite.

60 La unidad terapéutica para el carboplatino es tal, por ejemplo que se administran 300 a 400 mg/m<sup>2</sup> una vez al día por infusión intravenosa gota a gota durante un periodo de 30 minutos o más, seguido por retirada de la medicación durante al menos 4 semanas (la dosis se puede aumentar o disminuir apropiadamente). Esto se establece como un curso de administración, que se repite.

La unidad terapéutica para el oxaliplatino es tal que se administran 85 mg/m<sup>2</sup> una vez al día por inyección intravenosa, seguido por la retirada de la medicación durante dos semanas. Esto se establece como un curso de administración, que se repite.

65 La unidad terapéutica para el irinotecán por ejemplo, hidrocloreuro de irinotecán) es tal que, por ejemplo, se administran 100 mg/m<sup>2</sup> una vez al día por infusión intravenosa gota a gota 3 o 4 veces en un intervalo de una semana,

seguido por la retirada de la medicación durante al menos dos semanas.

La unidad terapéutica para el topotecán es tal, por ejemplo, que se administran 1,5 mg/m<sup>2</sup> una vez al día por infusión intravenosa gota a gota durante 5 días, seguido por la retirada de la medicación durante al menos 3 semanas.

5 La unidad terapéutica de ciclofosfamida es tal que, por ejemplo, en el caso de inyección intravenosa, se administran 100 mg una vez al día por inyección intravenosa días consecutivos. Si el paciente puede tolerarlo, la dosis diaria puede aumentarse a 200 mg. La dosis total es 3.000 a 8.000 mg, que se puede aumentar o disminuir apropiadamente. Si es necesario, se puede inyectar o infundir por vía intramuscular, intratorácica o intratumoral. Por otro lado, en el caso de administración oral, por ejemplo, se administran 100 a 200 mg al día.

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

15 La unidad terapéutica para el cetuximab es tal que, por ejemplo, se administran 400 mg/m<sup>2</sup> el primer día por infusión intravenosa gota a gota, y luego se administran 250 mg/m<sup>2</sup> cada semana por infusión intravenosa gota a gota.

La unidad terapéutica para bevacizumab es tal que, por ejemplo, se administran 3 mg/kg cada semana por infusión intravenosa gota a gota.

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

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

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

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

35 La unidad terapéutica para una combinación de 5-FU y leucovorina es tal que, por ejemplo, se administran 425 mg/m<sup>2</sup> de 5-FU y 200 mg/m<sup>2</sup> de leucovorin desde el primer día al quinto día por infusión intravenosa gota a gota, y este curso se repite a un intervalo de 4 semanas.

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

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

### Ejemplos funcionales

45 En una cromatografía de capa fina de los Ejemplos y los Ejemplos de Referencia, se usó gel de Sílice <sup>60</sup>F<sub>254</sub> (Merck) como una placa y se usó un detector UV como un procedimiento de detección. Como el gel de sílice para la columna, se usó una columna FLASH Biotage (SI, NH). En una cromatografía líquida preparativa de fase inversa, se usó XBridge Prep C18 (Waters) como columna y se usaron una solución acuosa al 0,1 % de ácido trifluoroacético y una solución al 0,1 % de ácido trifluoroacético en acetonitrilo en una fase móvil. Se midieron espectros de EM usando Waters micromass ZQ2000 (IEN, ESCi). Se midieron espectros RMN usando un espectrómetro del tipo de JEOL JNM-AL400 (400 MHz) o Varian MERCURY400 (400 MHz) y todos los valores  $\delta$  están representados en ppm.

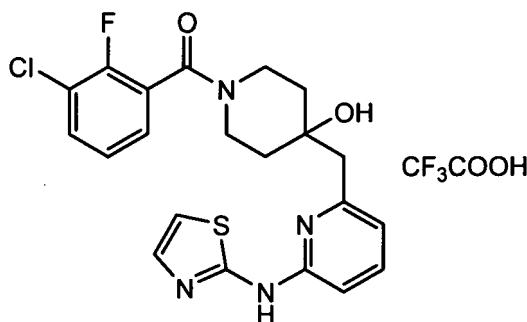
Los significados de las abreviaturas son como se indican a continuación.

s: singlete  
d: doblete  
dd: doble doblete  
t: triplete  
c: cuádruplete  
m: múltiplete  
a: ancho  
J: constante de acoplamiento  
Hz: Hercio  
DMSO-d<sub>6</sub>: dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>  
Boc: grupo *tert*-butoxicarbonilo  
SEM: grupo (2-(trimetilsilil)etoxi)metilo

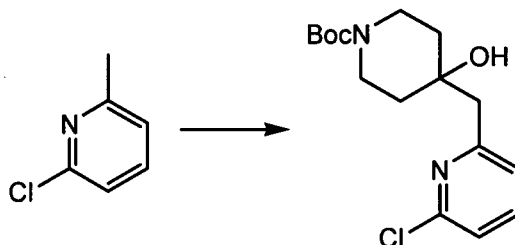
Bn: grupo bencilo  
Tf: grupo (trifluorometil)sulfonilo

Ejemplo 1

Síntesis de trifluoroacetato de 1-(3-cloro-2-fluorobenzoil)-4-((6-(1,3-tiazol-2-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-ol

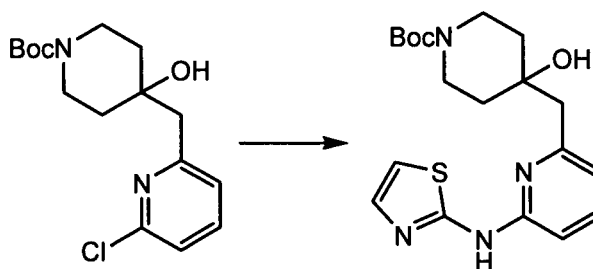


(1) Síntesis de 4-((6-cloropiridin-2-il)metil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



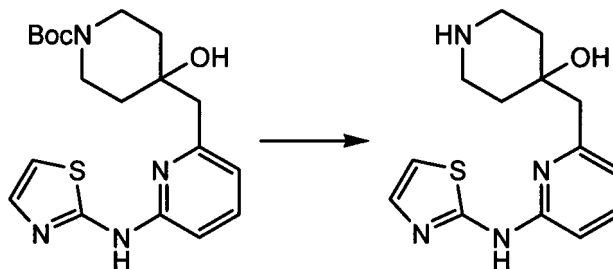
A una solución de 0,22 ml de 2-cloro-6-metilpiridina en 12,5 ml de tetrahidrofurano se le añadieron 1,4 ml de una solución de hexano que contenía *n*-butil litio 1,58 M a 0 °C, seguido de agitación de la mezcla de reacción a 0 °C durante 30 minutos. Después de enfriar a -78 °C, se añadió una solución de 403,7 mg de 4-oxo-1-piperidinacarboxilato de *terc*-butilo en 1 ml de tetrahidrofurano a la solución, seguido de calentamiento gradual de la mezcla de reacción a -40 °C. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido de extracción con cloroformo. La fase de cloroformo resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 20/1 - 3/2) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido.

(2) Síntesis de 4-hidroxi-4-((6-(1,3-tiazol-2-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



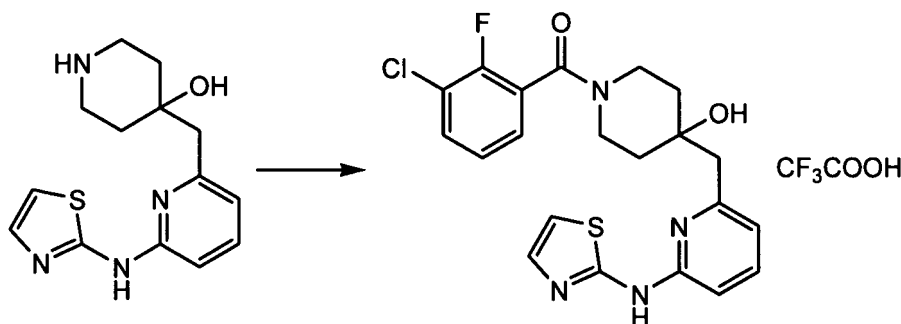
Una mezcla de 50,3 mg de 4-((6-cloropiridin-2-il)metil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, 19,3 mg de 2-aminotiazol, 9,0 mg de 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno, 4,8 mg de bis(dibencilidenoacetona)paladio (0), 25,2 mg de carbonato sódico y 0,77 ml de tolueno se agitó a 100 °C durante una noche y 120 °C durante una noche. Se añadieron 156,6 mg de carbonato de cesio, 94,4 mg de 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno y 47,1 mg de bis(dibencilidenoacetona)paladio (0) a la mezcla de reacción, seguido de agitación de la mezcla de reacción a 130 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con cloroformo. Un material insoluble se retiró por filtración usando Celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante una cromatografía preparativa de capa fina (Kieselgel™ 60F<sub>254</sub>, Art 5744 (Merck), cloroformo/metanol = 10/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo.

## (3) Síntesis de 4-((6-(1,3-tiazol-2-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-ol



A una solución de 5,9 mg de 4-hidroxi-4-((6-(1,3-tiazol-2-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en 1 ml de cloroformo se le añadieron 0,5 ml de ácido trifluoroacético a 0 °C, seguido de agitación de la mezcla de reacción a 0 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se basificó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con cloroformo. La fase de cloroformo resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo.

## (4) Síntesis de trifluoroacetato de 1-(3-cloro-2-fluorobenzoyl)-4-((6-(1,3-tiazol-2-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-ol



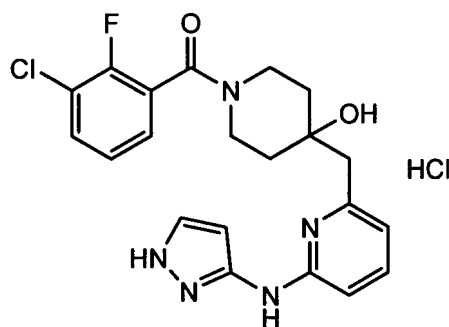
A una solución de 3,9 mg de 4-((6-(1,3-tiazol-2-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-ol en 0,25 ml de dimetilsulfóxido se le añadieron 3,4 mg de ácido 3-cloro-2-fluorobenzoico, 6,1 mg de hidrato de hidroxibenzotriazol y 14,9 mg de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida a temperatura ambiente, seguido de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se purificó mediante una cromatografía líquida preparativa de fase inversa, seguido de concentración al vacío de la fracción obtenida, para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,53-1,86 (4H, m), 3,07 (2H, s), 7,05-7,13 (2H, m), 7,18 (1H, d, J = 4,0 Hz), 7,22-7,35 (2H, m), 7,51 (1H, d, J = 4,0 Hz), 7,53-7,60 (1H, m), 7,86-7,92 (1H, m).

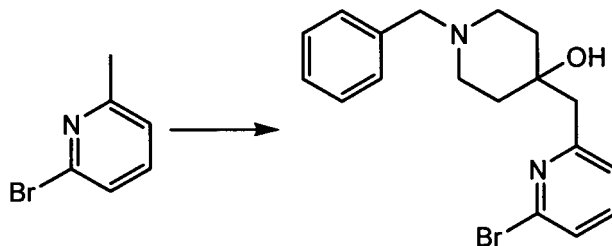
Masa: 447,449 (M+1)<sup>+</sup>

## Ejemplo 2

## Síntesis de clorhidrato de 1-(3-cloro-2-fluorobenzoyl)-4-((6-(1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-ol

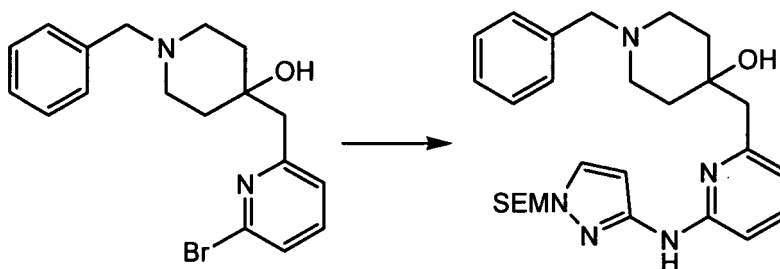


## (1) Síntesis de 1-bencil-4-((6-bromopiridin-2-il)metil)piperidin-4-ol



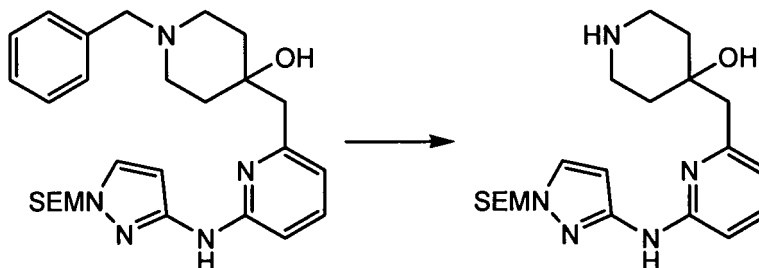
5 A una solución de 1,11 ml de diisopropilamina en 20 ml de tetrahidrofurano se le añadieron 0,73 ml de una solución de hexano que contenía n-butil litio 2,66 M a -78 °C. La mezcla de reacción se calentó a 0 °C, y después se enfrió a -78 °C. Se añadieron lentamente 1,2 ml de 2-bromo-6-metilpiridina a la mezcla de reacción por debajo de -70 °C, seguido de agitación de la mezcla de reacción a -78 °C durante 30 minutos. Se añadieron 1,95 g de cloruro de cerio (III) a la mezcla de reacción a -78 °C, seguido de agitación de la mezcla de reacción a -78 °C durante 1 hora. Se añadieron  
10 lentamente 0,98 ml de 1-bencil-4-piperidona a la mezcla de reacción por debajo de -70 °C, seguido de agitación de la mezcla de reacción a -78 °C durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido de adición de acetato de etilo. Un material insoluble se retiró por filtración usando Celite. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo a cloroformo/metanol = 6/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

## (2) Síntesis de 1-bencil-4-((6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-ol



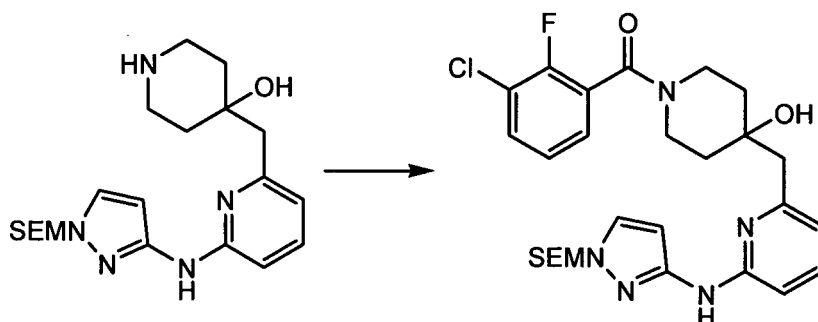
20 Una mezcla de 469 mg de 1-bencil-4-((6-bromopiridin-2-il)metil)piperidin-4-ol, 332 mg de 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)amino (Documento WO2006/046734, página 132, Referencia 2), 150 mg de 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno, 134 mg del complejo tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)-cloroformo, 827 mg de fosfato potásico y 10 ml de 1,4-dioxano se agitó a 100 °C durante una noche, seguido de enfriamiento a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con cloroformo. Un material insoluble se retiró por filtración usando Celite, se lavó con cloroformo y el filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo a cloroformo/metanol = 10/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido.

## (3) Síntesis de 4-((6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-ol



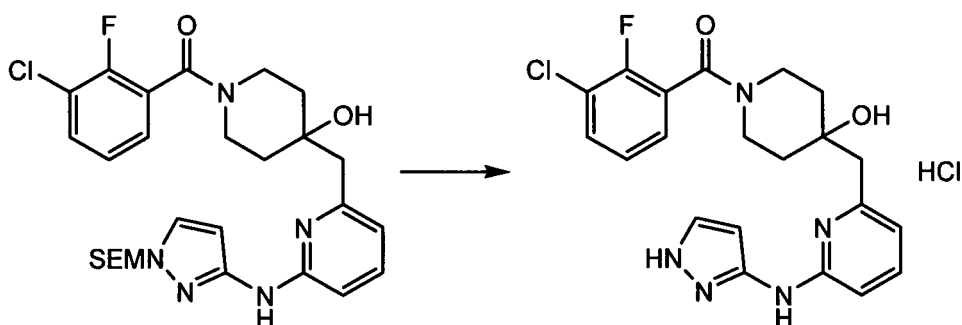
35 A una solución de 249 mg de 1-bencil-4-((6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-ol en 4 ml de tetrahidrofurano y 6 ml de metanol se le añadieron 100 mg de hidróxido de paladio al 20 % paladio sobre carbono, seguido de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 horas en una atmósfera de hidrógeno. El catalizador de paladio se retiró por filtración usando Celite, se lavó con metanol y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

(4) Síntesis de 1-(3-cloro-2-fluorobenzoyl)-4-((6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-ol



5 A una solución de 204 mg de 4-((6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-ol en 10 ml de cloroformo se le añadieron 132 mg de ácido 3-cloro-2-fluorobenzoico, 116 mg de hidrato de hidroxibenzotriazol y 194 mg de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida a temperatura ambiente, seguido de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se  
10 vertió en una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con cloroformo. La fase de cloroformo resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 10/1 a acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

15 (5) Síntesis de clorhidrato de 1-(3-cloro-2-fluorobenzoyl)-4-((6-(1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-ol

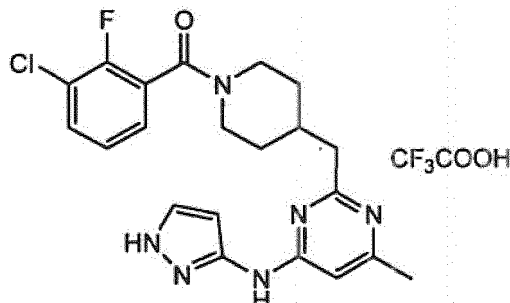


Se disolvieron 273 mg de  
20 1-(3-cloro-2-fluorobenzoyl)-4-((6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-ol en 3 ml de ácido trifluoroacético y 0,3 ml de agua, seguido de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se basificó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante una  
25 cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo a cloroformo/metanol = 10/1). La forma libre obtenida se disolvió en 5 ml de acetato de etilo. Se añadieron 0,5 ml de cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano a la solución a temperatura ambiente, seguido de disolución con 5 ml de *tert*-butil metil éter. El precipitado se recogió y se lavó con *tert*-butil metil éter para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.  
RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,51-1,84 (4H, m), 3,09 (2H, s), 3,25-3,76 (3H, m), 4,30-4,41 (1H, m), 6,13 (1H, s), 6,95-7,04 (1H, m), 7,16 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,20-7,42 (2H, m), 7,55-7,63 (1H, m), 7,74 (1H, s), 8,01 (1H, t, J = 8,2 Hz).  
30 Masa: 430,432 (M+1)<sup>+</sup>

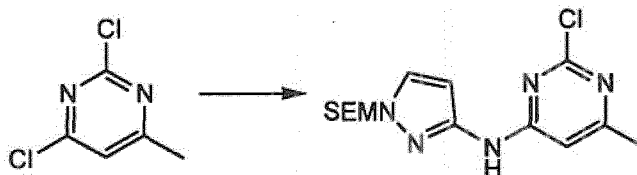
## Ejemplo de Referencia 3

## Síntesis de trifluoroacetato de

2-((1-(3-cloro-2-fluorobenzoyl)piperidin-4-il)metil)-6-metil-N-1H-pirazol-3-ilpirimidin-4-amina

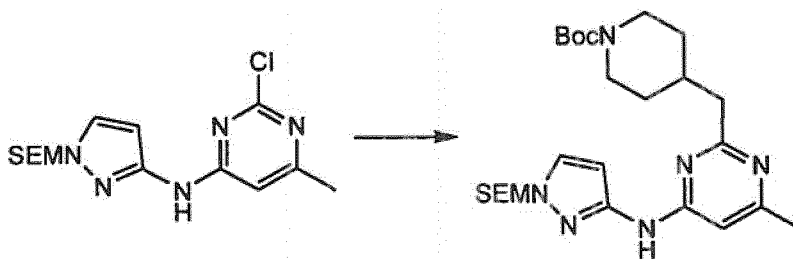


(1) Síntesis de 2-cloro-6-metil-N-(1-((2-(trimetilsililetoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)pirimidin-4-amina



Una mezcla de 405,9 mg de 2,4-dicloro-6-metilpirimidina, 585,5 mg de 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-amina (Documento WO2006/046734, página 132, Referencia 2), 231,9 mg de 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno, 208,6 mg del complejo de tris(dibenxilideneacetona)dipaladio (0)-cloroformo, 751,2 mg de fosfato potásico y 20 ml de 1,4-dioxano se agitó a 80 °C durante una noche, seguido de enfriamiento a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo. Un material insoluble se retiró por filtración usando Celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 10/1 - 2/3) para dar el compuesto del título.

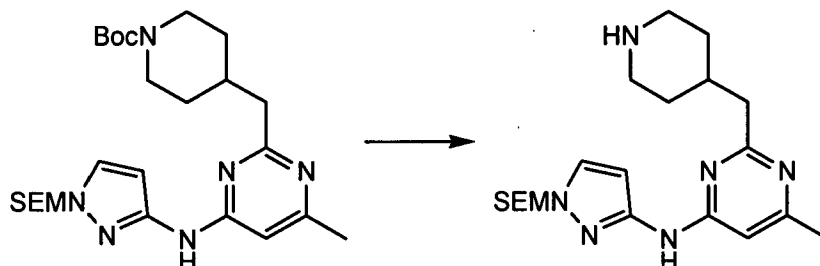
(2) Síntesis de 4-((4-metil-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-2-il)imetil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



A 116,2 mg de 4-metilenopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo se le añadió una solución de 71,3 mg de 9-borabicyclo[3.3.1]nonano en 2 ml de tetrahidrofurano a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 1,5 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se añadió a una suspensión de 106,8 mg de 2-cloro-6-metil-N-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)pirimidin-4-amina, 12,3 mg del complejo (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dichloropaladio (II)-diclorometano, 4,3 mg de trifenilarsina y 49,8 mg de carbonato potásico en 2 ml de *N,N*-dimetilformamida y 0,2 ml de agua. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 8 horas. Se añadieron 12,4 mg del complejo (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dichloropaladio (II)-diclorometano, 4,8 mg de trifenilarsina y 47,3 mg de carbonato potásico a la mezcla de reacción, seguido de agitación de la mezcla de reacción a 60 °C durante 13 horas, 90 °C durante 1,5 horas y 100 °C durante 2,5 horas. Se añadieron 13,7 mg del complejo (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dichloropaladio (II)-diclorometano, 5,0 mg de trifenilarsina, 47,1 mg de carbonato potásico y una solución de 4-(9-borabicyclo[3.3.1]non-9-ilmetil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (preparada a partir de 117,6 mg de 4-metilenopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo y 145,2 mg de 9-borabicyclo[3.3.1]nonano en 2,5 ml de tetrahidrofurano a 100 °C durante 3 horas) a la mezcla de reacción, seguido de agitación de la mezcla de reacción a 100 °C durante 4,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice

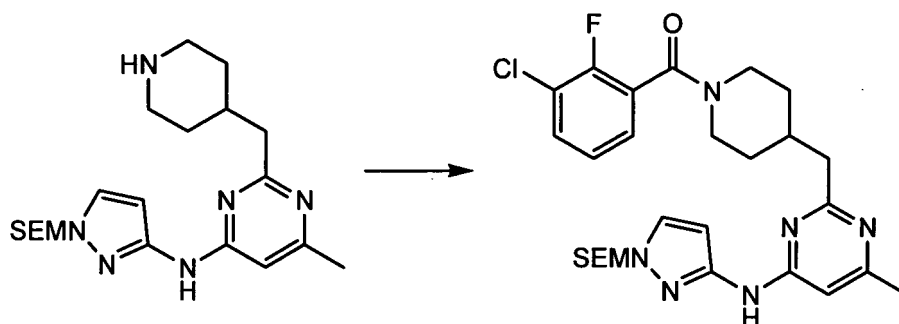
(eluyente: hexano/acetato de etilo = 8/1 a acetato de etilo) para dar el compuesto del título.

(3) Síntesis de 6-metil-2-(piperidin-4-ilmetil)-N-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)pirimidin-4-amina



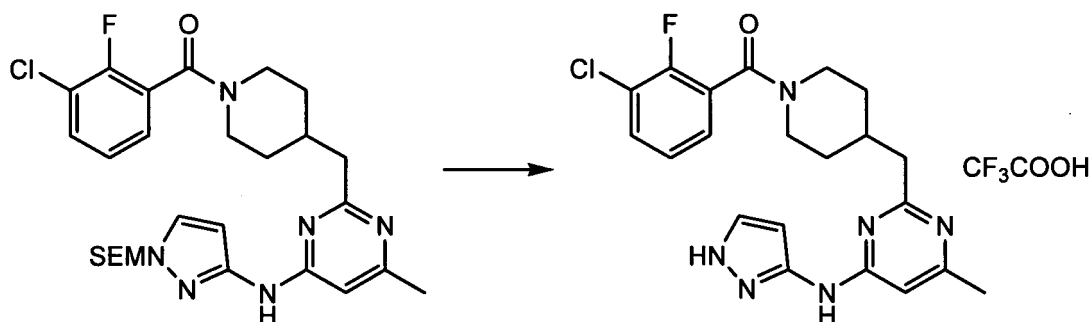
Se disolvieron 21,2 mg de 4-((4-metil-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-2-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en 1 ml de ácido fórmico a temperatura ambiente, seguido de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se basificó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título.

(4) Síntesis de 2-((1-(3-cloro-2-fluorobenzil)piperidin-4-il)metil)-6-metil-N-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)pirimidin-4-amina



A una solución de 29,8 mg de 6-metil-2-(piperidin-4-ilmetil)-N-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)pirimidin-4-amina en 2 ml de cloroformo se le añadieron 39,1 mg de ácido 3-cloro-2-fluorobenzoico, 0,093 ml de trietilamina, 29,5 mg de hidrato de hidroxibenzotriazol hidrato y 43,8 mg de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida a temperatura ambiente, seguido de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con cloroformo. La fase de cloroformo resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 1/1 a acetato de etilo) para dar el compuesto del título.

(5) Síntesis de trifluoroacetato de 2-((1-(3-cloro-2-fluorobenzil)piperidin-4-il)metil)-6-metil-N-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)pirimidin-4-amina



Se disolvieron 24,9 mg de 2-((1-(3-cloro-2-fluorobenzil)piperidin-4-il)metil)-6-metil-N-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)pirimidin-4-amina en 0,9 ml de ácido trifluoroacético y 0,1 ml de agua a temperatura ambiente, seguido de agitación de la mezcla de reacción a 60 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. La mezcla de reacción se purificó mediante una cromatografía líquida



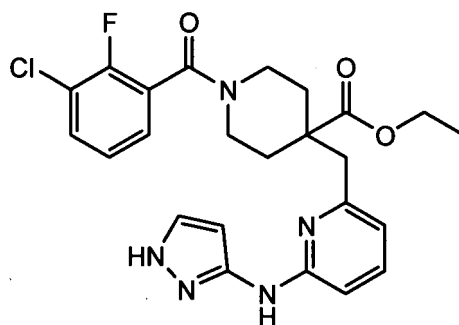
preparativa de fase inversa, seguido de concentración al vacío de la fracción obtenida, para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1,25-1,49 (2H, m), 1,76-2,04 (2H, m), 2,30-2,43 (1H, m), 2,53 (3H, s), 2,80-2,99 (3H, m), 3,10-3,28 (1H, m), 3,50-3,61 (1H, m), 4,67-4,76 (1H, m), 5,43-7,80 (6H, m).

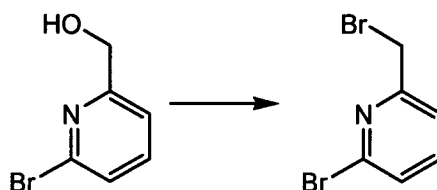
Masa: 429,431 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>

#### Ejemplo 4

Síntesis de 1-(3-cloro-2-fluorobenzoyl)-4-((6-(1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo

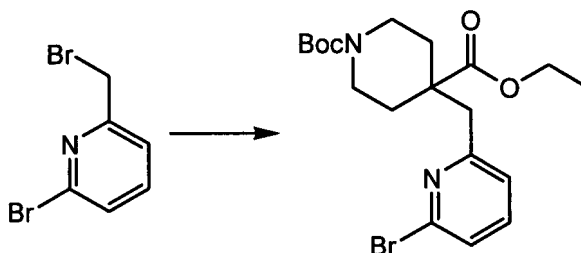


(1) Síntesis de 2-bromo-6-(bromometil)piridina



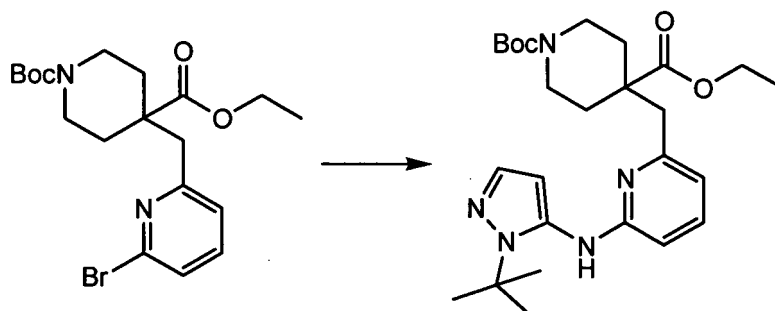
A una solución de 498 mg de (6-bromo-piridin-2-il)metanol en 6 ml de *N,N*-dimetilformamida se le añadieron sucesivamente 1,15 ml de *N,N*-diisopropiletilamina y una solución de 695 mg de metanosulfónico anhídrido en 2 ml de *N,N*-dimetilformamida en enfriamiento con hielo, seguido de agitación de la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

(2) Síntesis de 4-((6-bromopiridin-2-il)metil)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-*terc*-butil 4-etilo



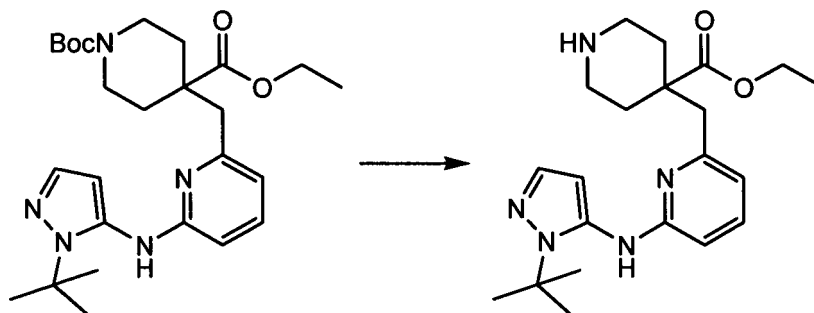
A una solución de 0,855 ml de diisopropilamina en 15 ml de tetrahidrofurano se le añadieron 2,26 ml de una solución de hexano que contenía *n*-butil litio 2,66 M a 0 °C, seguido de agitación de la mezcla de reacción a 0 °C durante 30 minutos. Después de enfriar a -78 °C, se añadió una solución de 1,54 g de piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-*terc*-butil 4-etilo en 5 ml de tetrahidrofurano a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Se añadió una solución de 1,00 g de 2-bromo-6-(bromometil)piridina en 5 ml de tetrahidrofurano a la mezcla de reacción, seguido de agitación de la mezcla de reacción a -78 °C durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido de extracción con acetato de etilo. La solución de acetato de etilo resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 20/1 - 2/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

(3) Síntesis de 4-((6-((1-*tert*-butil-1H-pirazol-5-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-1,4- dicarboxilato de 1-*tert*-butil 4-etilo



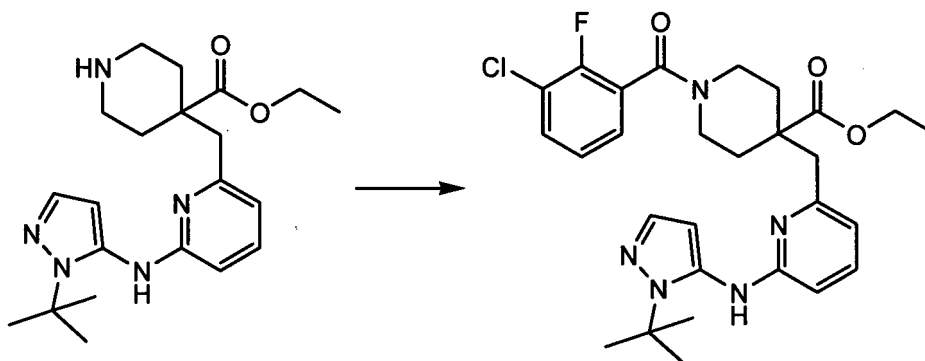
Una mezcla de 1,33 g de 4-((6-bromopiridin-2-il)metil)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-*tert*-butil 4-etilo, 650 mg de 1-*tert*-butil-1H-pirazol-5-amina (Documento WO2007/126126, página 72, Referencia 1), 360 mg de 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfina)xanteno, 322 mg del complejo tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)-cloroformo, 1,98 g de fosfato potásico y 30 ml de 1,4-dioxano se agitó a 100 °C durante 4 horas, seguido de enfriamiento a temperatura ambiente. Un material insoluble se retiró por filtración usando Celite y se lavó con acetato de etilo. La solución de acetato de etilo resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 20/1 - 3/2) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo pálido.

(4) Síntesis de 4-((6-((1-*tert*-butil-1H-pirazol-5-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo



A 1,21 g de 4-((6-((1-*tert*-butil-1H-pirazol-5-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-*tert*-butil 4-etilo se le añadieron 12 ml de cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano y 3 ml de etanol a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se concentró al vacío. El residuo resultante se basificó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La solución de acetato de etilo resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo pálido.

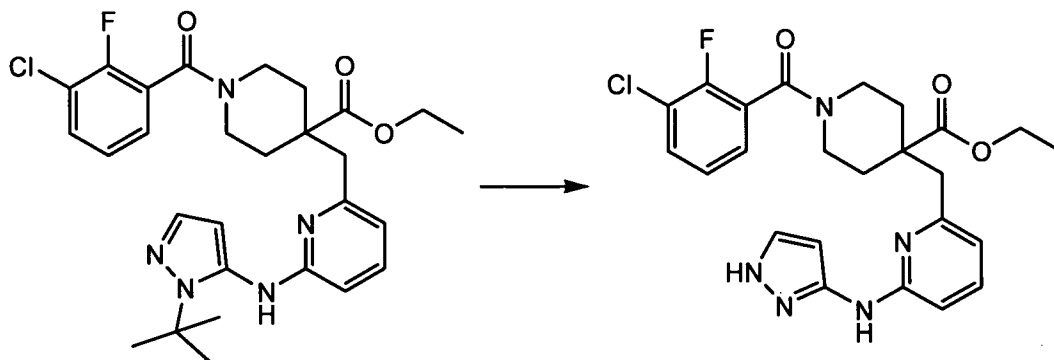
(5) Síntesis de 4-((6-((1-*tert*-butil-1H-pirazol-5-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobenzoyl)piperidina-4-carboxilato de etilo



A una solución de 230 mg de 4-((6-((1-*tert*-butil-1H-pirazol-5-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo en 10 ml de cloroformo se le añadieron 156 mg de ácido 3-cloro-2-fluorobenzoico, 137 mg de hidrato de hidroxibenzotriazol y 229 mg de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida a temperatura ambiente,

seguido de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo a cloroformo/metanol = 20/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido.

(6) Síntesis de 1-(3-cloro-2-fluorobenzoyl)-4-((6-(1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo



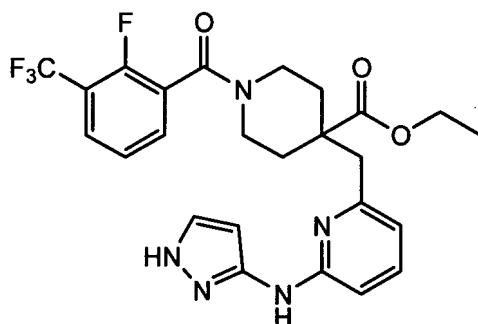
Se disolvieron 207 mg de 4-((6-((1-*tert*-butil-1H-pirazol-5-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobenzoyl)-piperidin-4-carboxilato de etilo en 3 ml de ácido fórmico a temperatura ambiente, seguido de agitación de la mezcla de reacción a 100 °C durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo resultante se basificó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La solución de acetato de etilo resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo a cloroformo/metanol = 10/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,17 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,40-1,75 (2H, m), 2,17 (1H, d, J = 12,4 Hz), 2,31 (1H, d, J = 12,4 Hz), 2,90-3,30 (4H, m), 3,43 (1H, d, J = 13,6 Hz), 4,14 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,53 (1H, d, J = 13,6 Hz), 6,04 (1H, s), 6,54 (1H, d, J = 6,7 Hz), 6,83 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,10-7,31 (3H, m), 7,40-7,48 (3H, m).

Masa : 486,488 (M+1)<sup>+</sup>

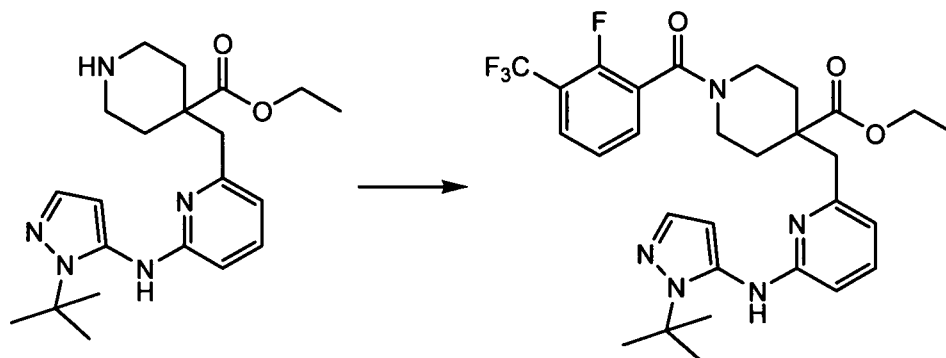
#### Ejemplo 5

Síntesis de 1-(2-fluoro-3-(trifluorometil)benzoyl)-4-((6-(1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo



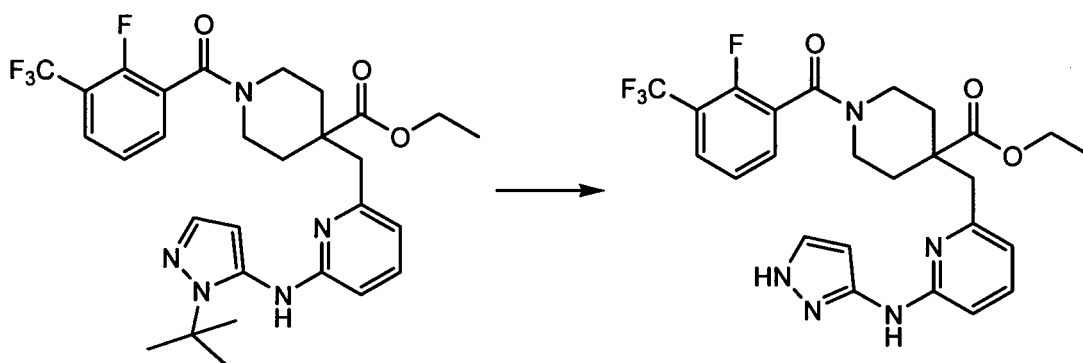
(1) Síntesis de

4-((6-((1-*tert*-butil-1H-pirazol-5-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(2-fluoro-3-(trifluorometil)benzoil)piperidin-4-carboxilato de etilo



El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo pálido de la misma manera que en la etapa del Ejemplo 4(5) usando ácido 2-fluoro-3-(trifluorometil)benzoico, en lugar de ácido 3-cloro-2-fluorobenzoico como se usa en la etapa del Ejemplo 4(5).

(2) Síntesis de 1-(2-fluoro-3-(trifluorometil)benzoil)-4-((6-(1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)-piperidin-4-carboxilato de etilo



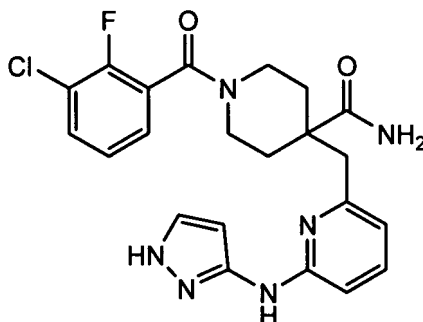
El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo pálido de la misma manera que en la etapa del Ejemplo 4(6) usando 4-((6-((1-*tert*-butil-1H-pirazol-5-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(2-fluoro-3-(trifluorometil)benzoil)piperidin-4-carboxilato de etilo, en lugar de 4-((6-((1-*tert*-butil-1H-pirazol-5-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobenzoil)piperidin-4-carboxilato de etilo como se usa en la etapa del Ejemplo 4(6).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,17 (3H, t,  $J = 7,0$  Hz), 1,40-1,75 (2H, m), 2,19 (1H, d,  $J = 12,4$  Hz), 2,31 (1H, d,  $J = 12,4$  Hz), 2,90-3,30 (4H, m), 3,41 (1H, d,  $J = 13,6$  Hz), 4,14 (2H, c,  $J = 7,0$  Hz), 4,54 (1H, d,  $J = 13,6$  Hz), 6,05 (1H, s), 6,54 (1H, d,  $J = 7,0$  Hz), 6,82 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz), 7,02-7,25 (1H, m), 7,31 (1H, t,  $J = 7,8$  Hz), 7,42-7,47 (2H, m), 7,57 (1H, s a), 7,65 (1H, t,  $J = 7,0$  Hz).

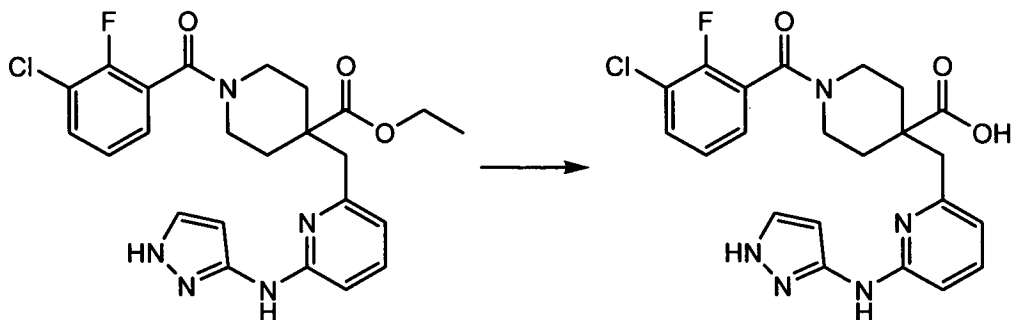
Masa : 520 ( $\text{M}+1$ ) $^+$

Ejemplo 6

Síntesis de 1-(3-cloro-2-fluorobenzoil)-4-((6-(1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxamida

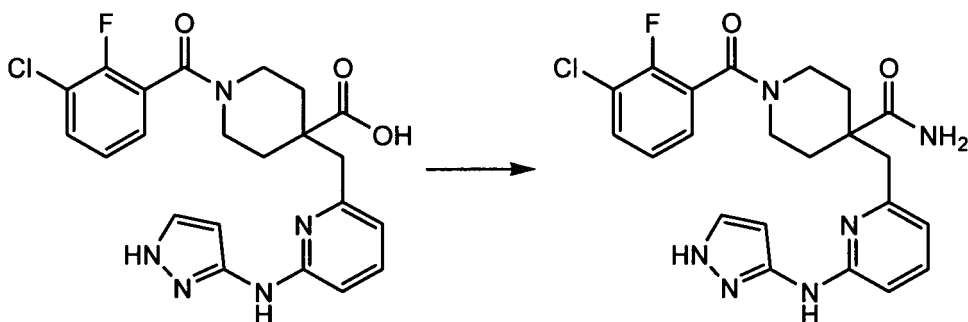


## (1) Síntesis de ácido 1-(3-cloro-2-fluorobenzoil)-4-((6-(1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico



5 A una solución de 160 mg de 1-(3-cloro-2-fluorobenzoil)-4-((6-(1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo como la obtenida en el Ejemplo 4 en 4 ml de metanol y 2 ml de tetrahidrofurano se le añadió 1 ml de una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, se añadieron 2 ml de una solución acuosa 5 M de hidróxido sódico a la mezcla de reacción a temperatura ambiente, seguido de agitación de la mezcla de reacción a 60 °C durante 3 días. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, seguido de concentración al vacío. El residuo resultante se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M y se extrajo con cloroformo. La solución de cloroformo resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

## 15 (2) Síntesis de 1-(3-cloro-2-fluorobenzoil)-4-((6-(1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxamida



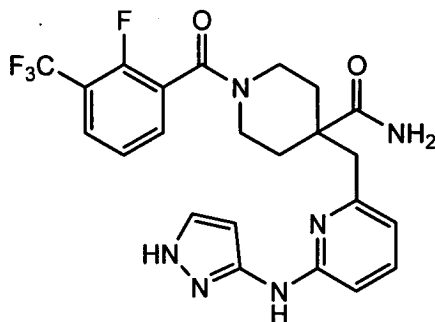
20 A una solución de 82,8 mg de ácido 1-(3-cloro-2-fluorobenzoil)-4-((6-(1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico en 5 ml de cloroformo se le añadieron 97 mg de cloruro de amonio, 0,252 ml de trietilamina, 83 mg de hidrato de hidroxibenzotriazol y 104 mg de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida a temperatura ambiente, seguido de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante una cromatografía preparativa de capa fina (Kieselgel™ 60F<sub>254</sub>, Art 5744 (Merck), cloroformo/metanol = 6/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

25 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,55-1,76 (2H, m), 1,98-2,10 (1H, m), 2,15-2,26 (1H, m), 2,94-3,04 (2H, m), 3,20-3,50 (3H, m), 4,26-4,37 (1H, m), 6,01 (1H, s a), 6,62-6,78 (2H, m), 7,24-7,62 (5H, m).

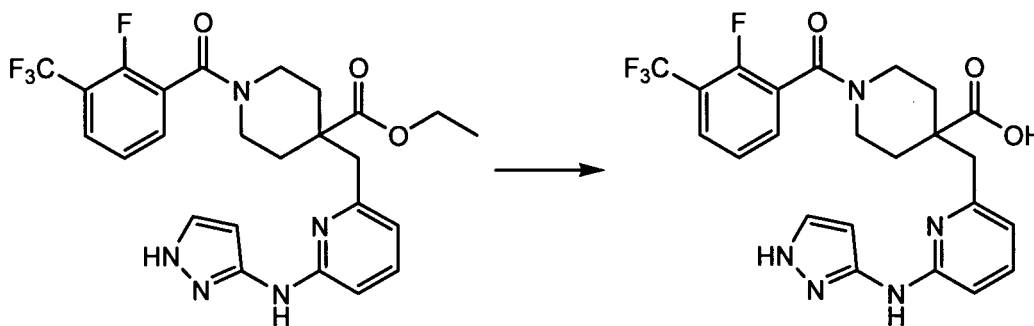
30 Masa: 457,459 (M+1)<sup>+</sup>

## Ejemplo 7

Síntesis de 1-(2-fluoro-3-(trifluorometil)benzoil)-4-((6-(1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxamida

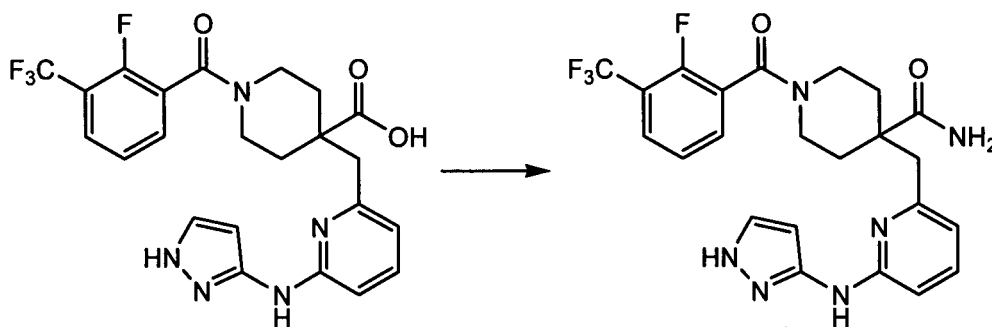


(1) Síntesis de ácido 1-(2-fluoro-3-(trifluorometil)benzoil)-4-((6-(1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico



El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido de la misma manera que en la etapa del Ejemplo 6(1) usando 1-(2-fluoro-3-(trifluorometil)benzoil)-4-((6-(1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo como la obtenida en el Ejemplo 5, en lugar de 1-(3-cloro-2-fluorobenzoil)-4-((6-(1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo como se usa en la etapa del Ejemplo 6(1).

(2) Síntesis de 1-(2-fluoro-3-(trifluorometil)benzoil)-4-((6-(1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxamida



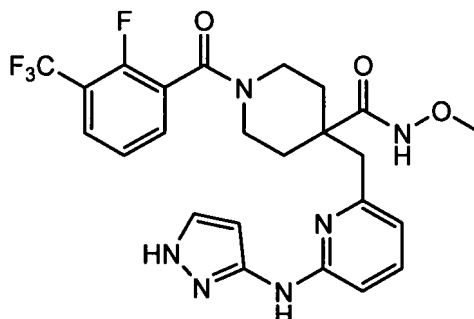
El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido de la misma manera que en la etapa del Ejemplo 6(2) usando ácido 1-(2-fluoro-3-(trifluorometil)benzoil)-4-((6-(1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico, en lugar de 1-(3-cloro-2-fluorobenzoil)-4-((6-(1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico como se usa en la etapa del Ejemplo 6(2).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,30-1,64 (2H, m), 1,99-2,13 (2H, m), 2,76-2,94 (2H, m), 3,15-3,40 (3H, m), 4,25-4,34 (1H, m), 5,97 (1H, s), 6,51 (1H, d,  $J = 6,6$  Hz), 6,59 (1H, s a), 6,66 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz), 6,86 (1H, s a), 7,26-7,38 (2H, m), 7,42 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 7,54 (1H, s a), 7,65 (1H, t,  $J = 7,0$  Hz), 8,07 (1H, s a).

Masa : 491 ( $M+1$ ) $^+$

## Ejemplo 8

Síntesis de 1-(2-fluoro-3-(trifluorometil)benzoil)-N-metoxi-4-((6-(1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)-piperidin-4-carboxamida



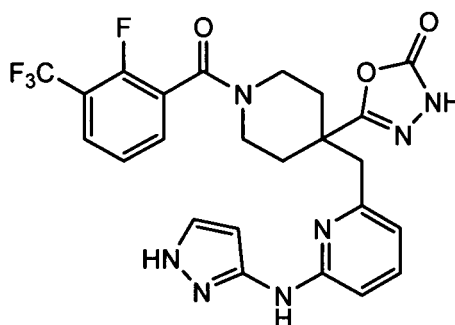
El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido de la misma manera que en la etapa del Ejemplo 7(2) usando clorhidrato de O-metilhidroxilamina, en lugar de cloruro de amonio como se usa en la etapa del Ejemplo 7(2).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,35-1,70 (2H, m), 2,15-2,29 (2H, m), 2,90-3,01 (2H, m), 3,30-3,51 (3H, m), 3,63 (3H, s), 4,11-4,25 (1H, m), 6,08 (1H, s), 6,51-6,60 (1H, m), 6,84 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz), 7,30 (1H, t,  $J = 7,8$  Hz), 7,41 (1H, t,  $J = 7,8$  Hz), 7,471H, d,  $J = 2,0$  Hz), 7,5 1-7,79 (3H, m).

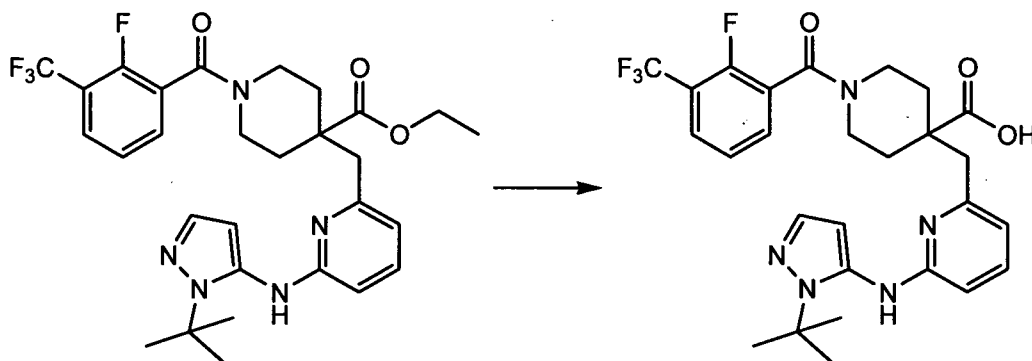
Masa : 521 ( $M+1$ ) $^+$

## Ejemplo 9

Síntesis de 5-(1-(2-fluoro-3-(trifluorometil)benzoil)-4-((6-(1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

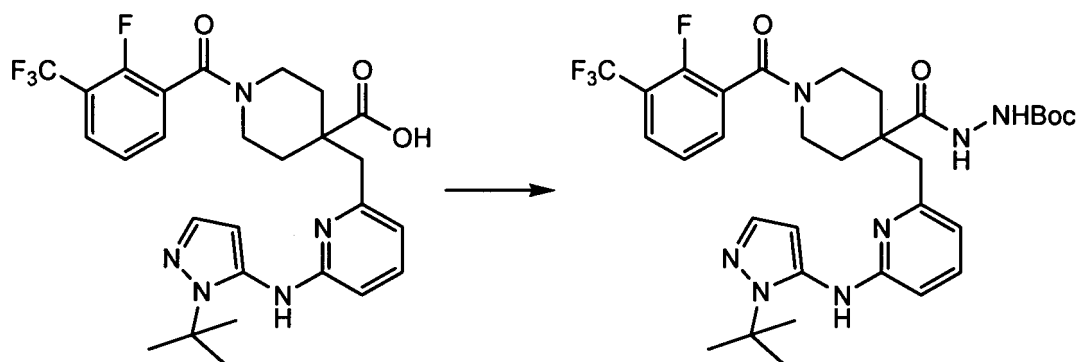


(1) Síntesis de ácido 4-((6-((1-*terc*-butil-1H-pirazol-5-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(2-fluoro-3-(trifluorometil)benzoil)piperidin-4-carboxílico



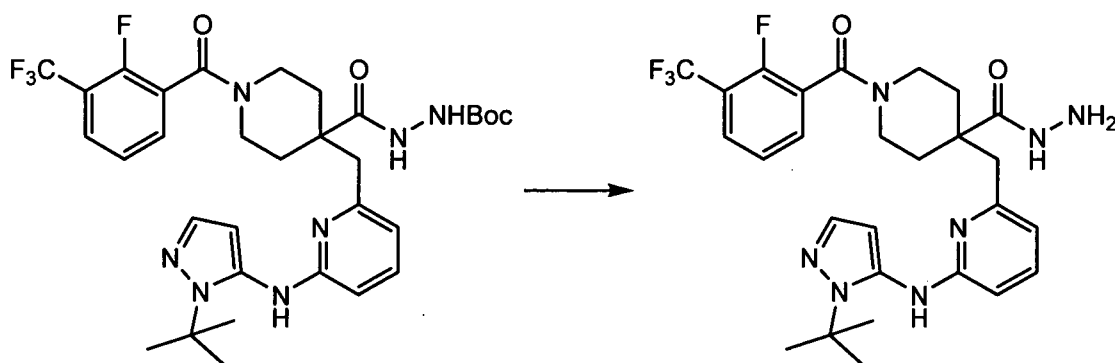
A una solución de 505 mg de 4-((6-((1-*terc*-butil-1H-pirazol-5-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(2-fluoro-3-(trifluorometil)benzoil)piperidin-4-carboxilato de etilo obtenido en la etapa del Ejemplo 5(1) en 5 ml de etanol se le añadieron 4 ml de una solución acuosa 5 M de hidróxido sódico a temperatura ambiente, seguido de agitación de la mezcla de reacción a 60 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo resultante se acidificó con ácido clorhídrico 2 M. El precipitado se recogió y se lavó con agua para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

(2) Síntesis de 2-((4-((6-((1-*tert*-butil-1H-pirazol-5-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(2-fluoro-3-(trifluorometil)-benzoyl)-piperidin-4-il)carbonil)hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo



A una solución de 150 mg de ácido 4-((6-((1-*tert*-butil-1H-pirazol-5-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(2-fluoro-3-(trifluorometil)benzoyl)piperidin-4-carboxílico en 5 ml de cloroformo se le añadieron 43,3 mg de carbazato de *tert*-butilo y 63,0 mg de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida a temperatura ambiente, seguido de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La solución de acetato de etilo se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 10/1 a acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

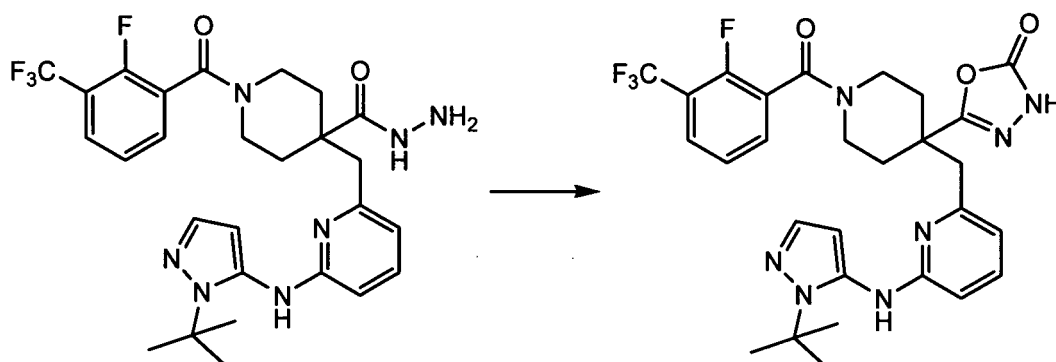
(3) Síntesis de 4-((6-((1-*tert*-butil-1H-pirazol-5-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(2-fluoro-3-(trifluorometil)-benzoyl)piperidin-4-carbohidrazida



A una solución de 195 mg de 2-((4-((6-((1-*tert*-butil-1H-pirazol-5-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(2-fluoro-3-(trifluorometil)benzoyl)piperidin-4-il)carbonil)hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo en 4 ml de cloroformo se le añadieron 2 ml de ácido trifluoroacético a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas y a temperatura ambiente durante 2 horas, seguido de concentración al vacío. El residuo resultante se basificó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La solución de acetato de etilo se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo a cloroformo/metanol = 10/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

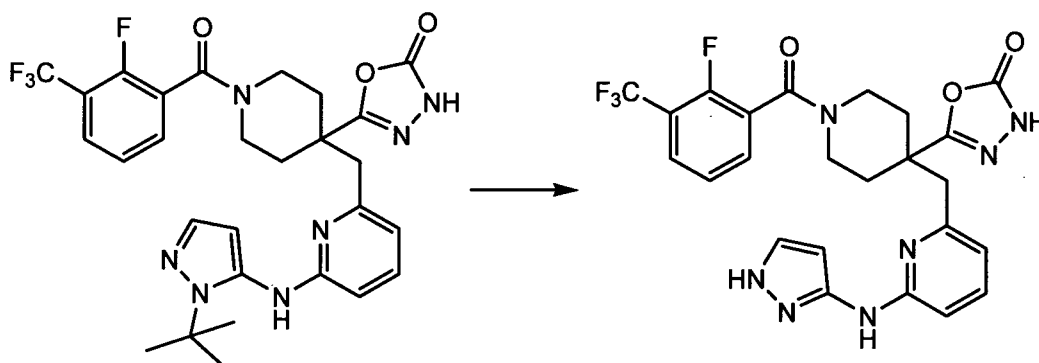


(4) Síntesis de 5-(4-((6-((1-*tert*-butil-1H-pirazol-5-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(2-fluoro-3-(trifluorometil)benzoi)l)piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2 (3H)-ona



A una solución de 68,5 mg de 4-((6-((1-*tert*-butil-1H-pirazol-5-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(2-fluoro-3-(trifluorometil)benzoi)l)piperidin-4-carbohidrazid a en 5 ml de tetrahidrofurano se le añadieron 23,7 mg de 1,1'-carbonildiimidazol a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 20/1 a acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

(5) Síntesis de 5-(1-(2-fluoro-3-(trifluorometil)benzoi)-4-((6-(1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2 (3H)-ona

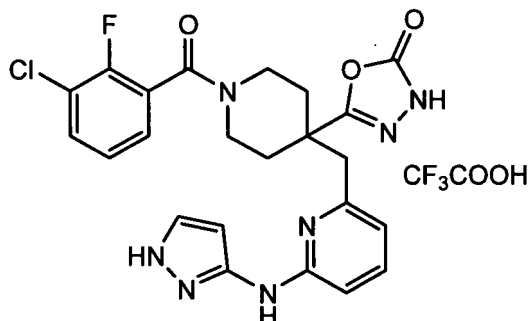


Se disolvieron 71 mg de 5-(4-((6-((1-*tert*-butil-1H-pirazol-5-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(2-fluoro-3-(trifluorometil)benzoi)l)piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2 (3H)-ona en 1,5 ml de ácido fórmico a temperatura ambiente, seguido de agitación de la mezcla de reacción a 90 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo resultante se basificó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La solución de acetato de etilo se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante una cromatografía preparativa de capa fina (Kieselgel™ 60F<sub>254</sub>, Art5744 (Merck), cloroformo/metanol = 10/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

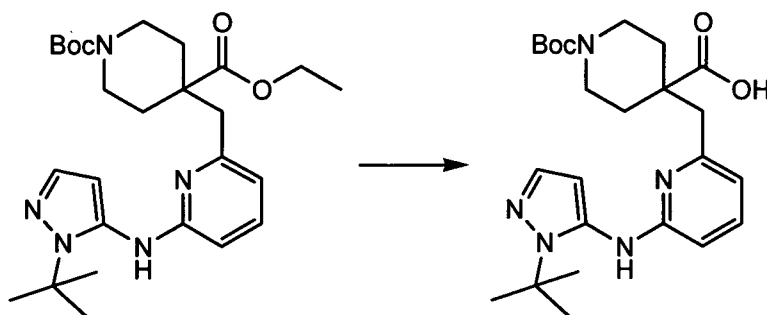
RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) δ 1,60-2,30 (4H, m), 2,97-3,65 (5H, m), 4,05-4,50 (1H, m), 6,20-7,02 (3H, m), 7,42-7,82 (5H, m).  
Masa : 532 (M+1)<sup>+</sup>

## Ejemplo 10

Síntesis de trifluoroacetato de 5-(1-(3-cloro-2-fluorobenzoyl)-4-((6-(1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2 (3H)-ona

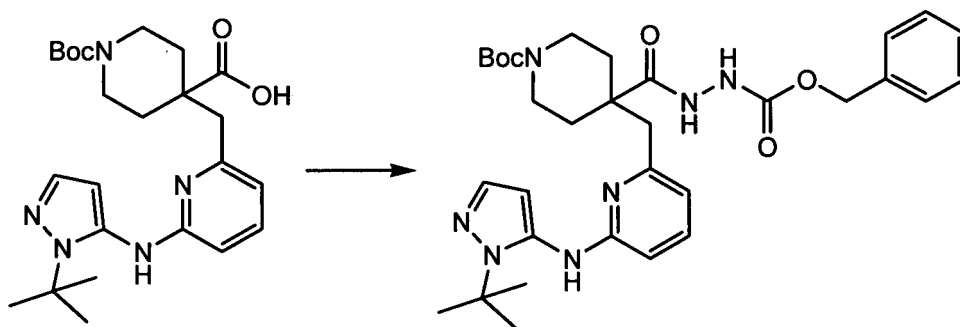


(1) Síntesis de ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-((6-((1-*tert*-butil-1H-pirazol-5-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico



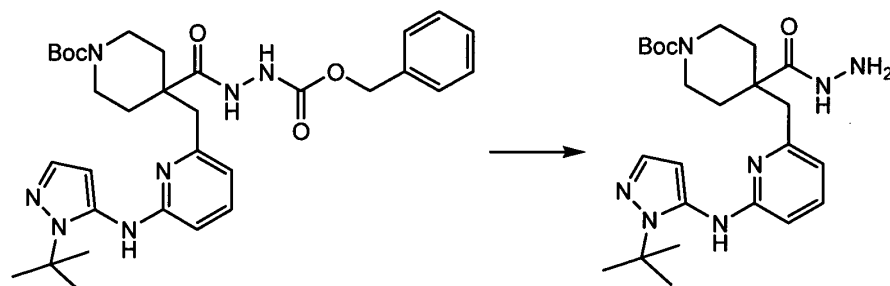
A una solución de 495 mg de 4-((6-((1-*tert*-butil-1H-pirazol-5-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-*tert*-butil 4-etilo como la obtenida en la etapa del Ejemplo 4(3) en 5 ml de etanol se le añadió 1 ml de una solución acuosa 5 M de hidróxido sódico a temperatura ambiente, seguido de agitación de la mezcla de reacción a 60 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo resultante se acidificó con ácido clorhídrico 5 M y se extrajo con acetato de etilo. La solución de acetato de etilo se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido.

(2) Síntesis de 4-((2-((benciloxi)carbonil)hidrazino)carbonil)-4-((6-((1-*tert*-butil-1H-pirazol-5-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



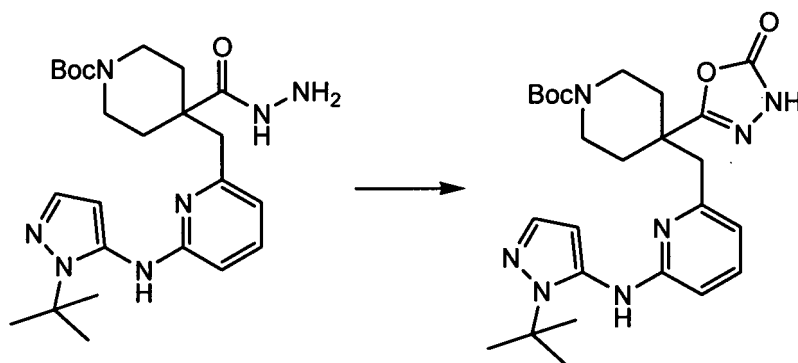
A una solución de 535 mg de ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-((6-((1-*tert*-butil-1H-pirazol-5-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico en 10 ml de cloroformo se le añadieron 214 mg de carbazato de bencilo y 291 mg de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida a temperatura ambiente, seguido de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con cloroformo. La solución de cloroformo se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano a hexano/acetato de etilo = 10/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo pálido.

(3) Síntesis de 4-((6-((1-*tert*-butil-1H-pirazol-5-il)amino)piridin-2-il)metil)-4-(hidrazinocarbonil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



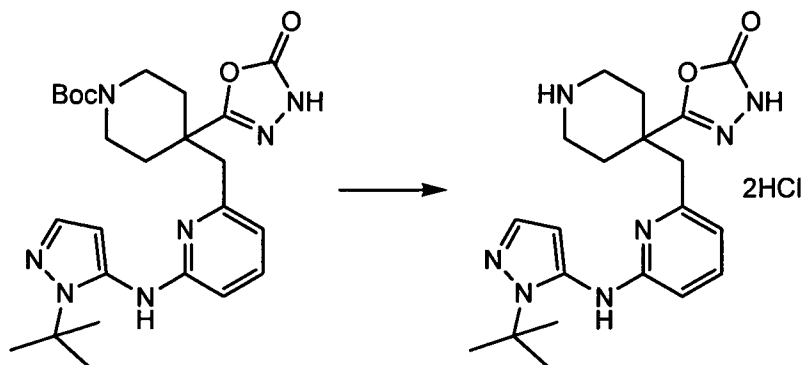
A una solución de 535 mg de 4-((2-((benciloxi)carbonil)hidrazino)carbonil)-4-((6-((1-*tert*-butil-1H-pirazol-5-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en 10 ml de metanol se le añadieron 200 mg de hidróxido de paladio al 20 % sobre carbono, seguido de agitación de mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche en una atmósfera de hidrógeno. El catalizador de paladio se retiró por filtración usando Celite, se lavó con metanol y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo pálido.

(4) Síntesis de 4-((6-((1-*tert*-butil-1H-pirazol-5-il)amino)piridin-2-il)metil)-4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



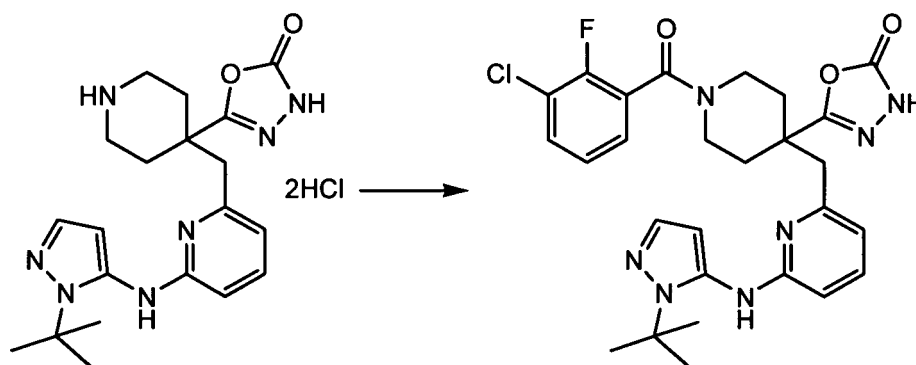
A una suspensión de 378 mg de 4-((6-((1-*tert*-butil-1H-pirazol-5-il)amino)piridin-2-il)metil)-4-(hidrazinocarbonil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en 10 ml de tetrahidrofurano se le añadieron 130 mg de 1,1'-carbonildiimidazol a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, se añadieron 100 mg de 1,1'-carbonildiimidazol a temperatura ambiente, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 días. A la mezcla de reacción se le añadieron 10 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La solución de acetato de etilo se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 20/1 - 1/2) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido.

(5) Síntesis de diclorhidrato de 5-(4-((6-((1-*tert*-butil-1H-pirazol-5-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona



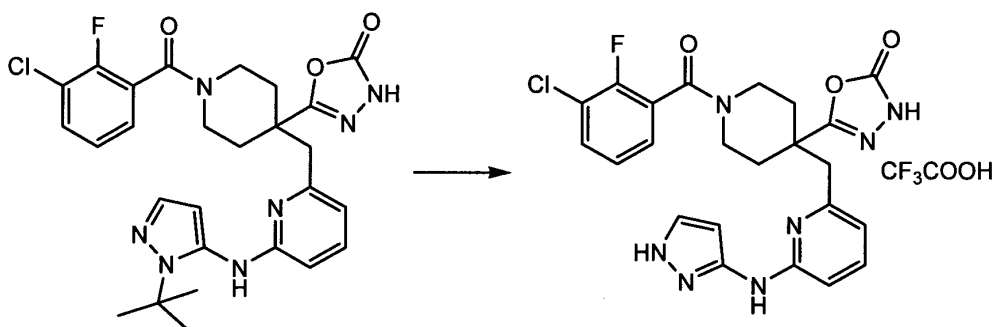
A una solución de 250 mg de 4-((6-((1-*tert*-butil-1H-pirazol-5-il)amino)piridin-2-il)metil)-4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en 4 ml de metanol se añadió 4 ml de hidrógeno cloruro 4 M en 1,4-dioxano a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

(6) Síntesis de 5-(4-((6-((1-*tert*-butil-1H-pirazol-5-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobenzoyl)piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona



A una solución de 40 mg de diclorhidrato de 5-(4-((6-((1-*tert*-butil-1H-pirazol-5-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona en 2 ml de piridina se le añadieron 17,8 mg de ácido 3-cloro-2-fluorobenzoico y 24,4 mg de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, seguido de concentración al vacío. La mezcla de reacción se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua. La fase de acetato de etilo resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano a acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido.

(7) Síntesis de trifluoracetato de 5-(1-(3-cloro-2-fluorobenzoyl)-4-((6-(1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona



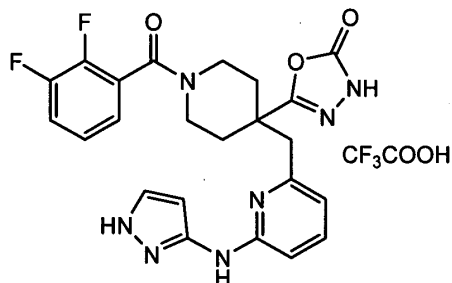
Se disolvió 25,5 mg de 5-(4-((6-((1-*tert*-butil-1H-pirazol-5-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobenzoyl)piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona en 1 ml de ácido fórmico a temperatura ambiente, seguido de agitación de la mezcla de reacción a 90 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante una cromatografía líquida preparativa de fase inversa, seguido de concentración al vacío de la fracción obtenida para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,84-2,01 (2H, m), 2,12-2,26 (1H, m), 2,30-2,38 (1H, m), 3,06-3,17 (1H, m), 3,20-3,39 (3H, m), 3,48-3,56 (1H, m), 4,53-4,60 (1H, m), 6,15 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,99 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,19 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,25-7,46 (2H, m), 7,61 (1H, dd, J = 9,0,7,4 Hz), 7,77 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,02 (1H, dd, J = 8,6,7,4 Hz).

Masa : 498,500 (M+1)<sup>+</sup>

## Ejemplo 11

Síntesis de trifluoroacetato de 5-(1-(2,3-difluorobenzoyl)-4-((6-(1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona



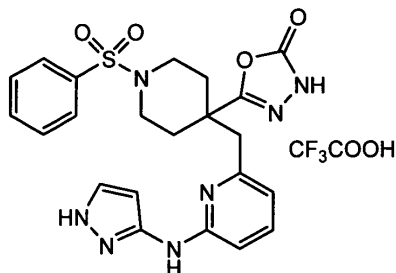
El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco de la misma manera que en el Ejemplo 10 usando ácido 2,3-difluorobenzoico, en lugar de ácido 3-cloro-2-fluorobenzoico como se usa en la etapa del Ejemplo 10(6).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1,82-2,01 (2H, m), 2,15-2,25 (1H, m), 2,31-2,38 (1H, m), 3,06-3,17 (1H, m), 3,20-3,40 (3H, m), 3,51-3,62 (1H, m), 4,53-4,62 (1H, m), 6,15 (1H, d,  $J = 2,4$  Hz), 6,99 (1H, d,  $J = 7,0$  Hz), 7,12-7,32 (3H, m), 7,40 (1H, c,  $J = 8,2$  Hz), 7,77 (1H, d,  $J = 2,4$  Hz), 8,03 (1H, dd,  $J = 9,0,7,4$  Hz).

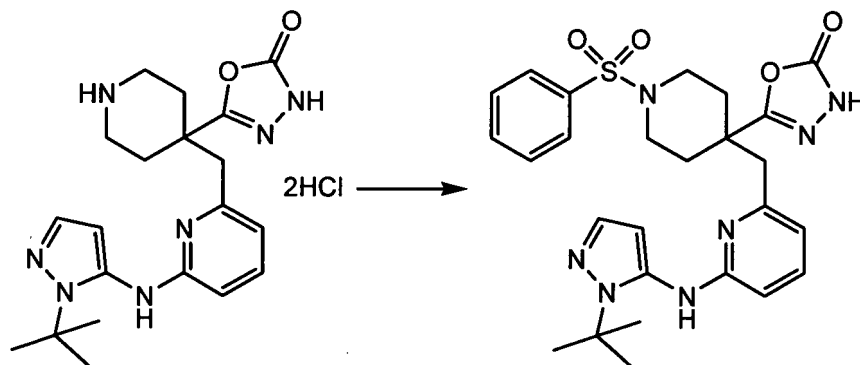
Masa : 482 ( $\text{M}+1$ ) $^+$

## Ejemplo 12

Síntesis de trifluoroacetato de 5-(1-(fenilsulfonyl)-4-((6-(1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona



(1) Síntesis de 5-(4-((6-((1-*terc*-butil-1H-pirazol-5-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(fenilsulfonyl)piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

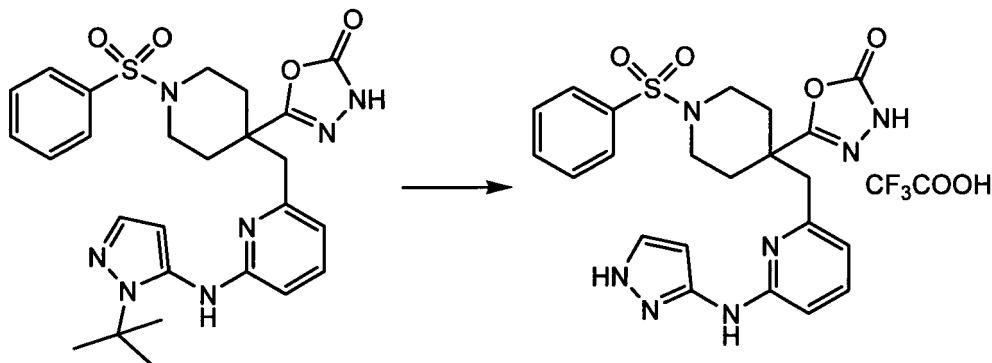


A una solución de 40 mg de diclorhidrato de 5-(4-((6-((1-*terc*-butil-1H-pirazol-5-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona como la obtenida en la etapa del Ejemplo 10(5) en 4 ml de cloroformo se le añadieron 0,059 ml de trietilamina y 0,013 ml de cloruro de bencenosulfonylo a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, seguido de concentración al vacío. A una solución del residuo resultante en 3 ml de metanol se le añadieron 117 mg de carbonato potásico a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante una cromatografía líquida preparativa de capa fina (Kieselgel<sup>TM</sup> 60F<sub>254</sub>, Art5744 (Merck), hexano/acetato de etilo = 1/2)

para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido.

(2) Síntesis de trifluoroacetato de 5-(1-(fenilsulfonil)-4-((6-(1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

5



El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco de la misma manera que en la etapa del Ejemplo 10(7) usando 5-(4-((6-((1-*tert*-butil-1H-pirazol-5-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(fenilsulfonil)piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona, en lugar de 5-(4-((6-((1-*tert*-butil-1H-pirazol-5-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobenzoyl)piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona como se usa en la etapa del Ejemplo 10(7).

10

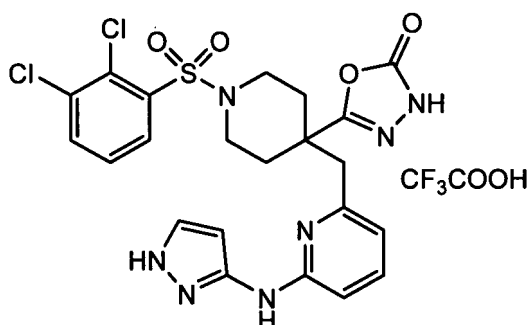
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1,94-2,03 (2H, m), 2,24-2,32 (2H, m), 2,39-2,49 (2H, m), 3,23 (2H, s), 3,70-3,77 (2H, m), 6,14 (1H, d,  $J = 2,4$  Hz), 6,92 (1H, d,  $J = 7,4$  Hz), 7,15 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz), 7,53-7,68 (3H, m), 7,71-7,78 (3H, m), 7,99 (1H, dd,  $J = 9,0,7,4$  Hz).

15 Masa : 482 ( $M+1$ )<sup>+</sup>

#### Ejemplo 13

Síntesis de trifluoroacetato de 5-(1-((2,3-diclorofenil)sulfonil)-4-((6-(1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

20



El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco de la misma manera que en el Ejemplo 12 usando cloruro de 2,3-diclorobencenosulfonilo, en lugar de cloruro de bencenosulfonilo como se usa en la etapa del Ejemplo 12(1).

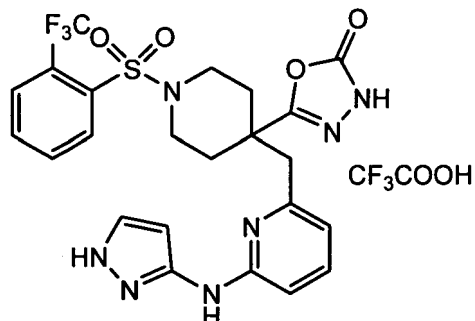
25

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1,88-2,00 (2H, m), 2,23-2,32 (2H, m), 2,96-3,06 (2H, m), 3,28 (2H, s), 3,78-3,85 (2H, m), 6,15 (1H, d,  $J = 2,4$  Hz), 6,97 (1H, d,  $J = 7,0$  Hz), 7,17 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz), 7,46 (1H, t,  $J = 8,0$  Hz), 7,76 (1H, d,  $J = 2,4$  Hz), 7,80 (1H, dd,  $J = 8,2,1,2$  Hz), 7,97-8,05 (2H, m).

30 Masa : 550,552 ( $M+1$ )<sup>+</sup>

## Ejemplo 14

Síntesis de trifluoroacetato de 5-(4-((6-(1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)-1-((2-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)-piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona



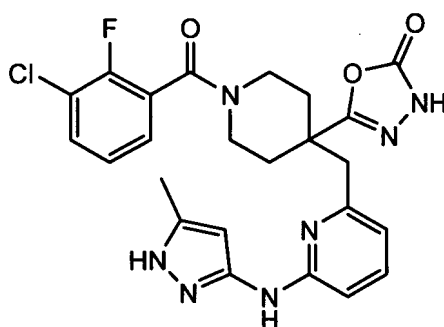
El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco de la misma manera que en el Ejemplo 12 usando cloruro de 2-(trifluorometil)bencenosulfonilo, en lugar de cloruro de bencenosulfonilo como se usa en la etapa del Ejemplo 12(1).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1,90-2,02 (2H, m), 2,25-2,33 (2H, m), 2,87-2,97 (2H, m), 3,28 (2H, s), 3,76-3,85 (2H, m), 6,15 (1H, d,  $J = 2,8$  Hz), 6,97 (1H, d,  $J = 7,4$  Hz), 7,17 (1H, d,  $J = 8,6$  Hz), 7,74-7,84 (3H, m), 7,92-8,11 (3H, m).

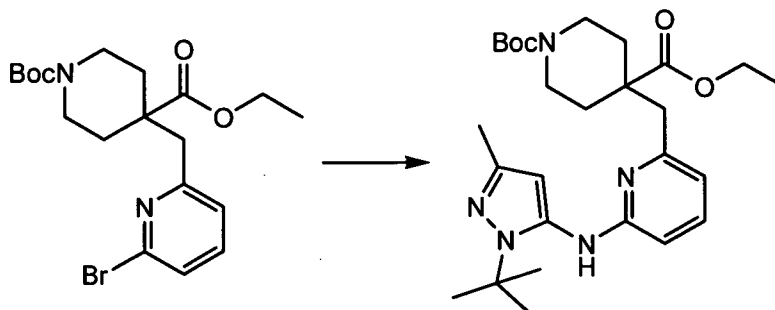
Masa: 550 ( $\text{M}+1$ ) $^+$

## Ejemplo 15

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

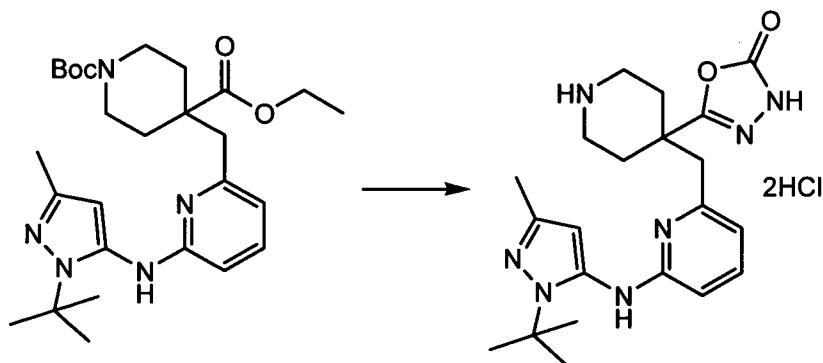


(1) Síntesis de 4-((6-((1-*terc*-butil-3-metil-1H-pirazol-5-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-*terc*-butil 4-etilo



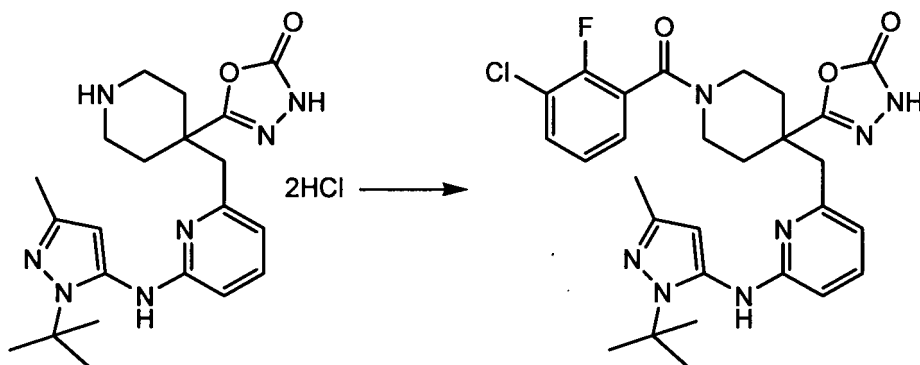
El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color pardo pálido de la misma manera que en la etapa del Ejemplo 4(3) usando 1-*terc*-butil-3-metil-1H-pirazol-5-amina, en lugar de 1-*terc*-butil-1H-pirazol-5-amina como se usa en la etapa del Ejemplo 4(3).

(2) Síntesis de diclorhidrato de 5-(4-((6-((1-*tert*-butil-3-metil-1H-pirazol-5-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona



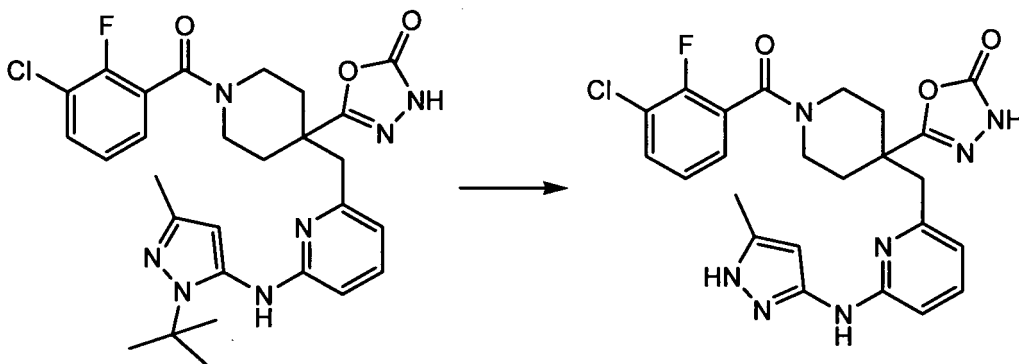
El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido de la misma manera que en las etapas del Ejemplo 10(1) al 10(5) usando 4-((6-((1-*tert*-butil-3-metil-1H-pirazol-5-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-*tert*-butil 4-etilo, en lugar de 4-((6-((1-*tert*-butil-1H-pirazol-5-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-*tert*-butil 4-etilo como se usa en la etapa del Ejemplo 10(1).

(3) Síntesis de 5-(4-((6-((1-*tert*-butil-3-metil-1H-pirazol-5-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobenzoil)piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona



El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo pálido de la misma manera que en la etapa del Ejemplo 10(6) usando diclorhidrato de 5-(4-((6-((1-*tert*-butil-3-metil-1H-pirazol-5-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona, en lugar de diclorhidrato de 5-(4-((6-((1-*tert*-butil-1H-pirazol-5-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona como se usa en la etapa del Ejemplo 10(6).

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

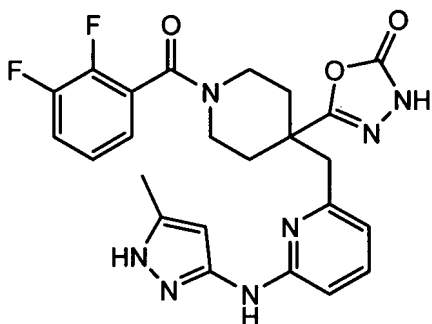




El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido de la misma manera que en la etapa del Ejemplo 9(5) usando 5-(4-((6-((1-*tert*-butil-3-metil-1H-pirazol-5-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobenzoil)piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2 (3H)-ona, en lugar de 5-(4-((6-((1-*tert*-butil-1H-pirazol-5-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(2-fluoro-3-(trifluorometil)benzoil)piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2 (3H)-ona como se usa en la etapa del Ejemplo 9(5).  
 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,40-2,35 (7H, m), 2,74-3,54 (5H, m), 4,01-4,55 (1H, m), 5,14-6,03 (1H, m), 6,45-7,50 (7H, m).  
 Masa : 510,512 (M+1)<sup>+</sup>

#### Ejemplo 16

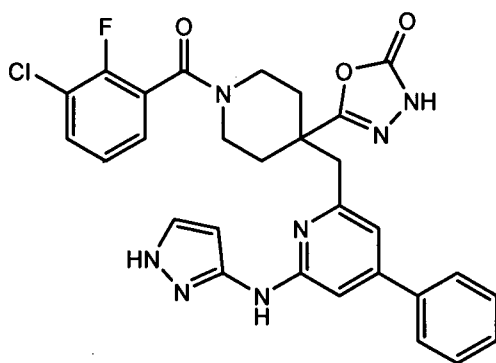
Síntesis de 5-(1-(2,3-difluorobenzoil)-4-((6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2 (3H)-ona



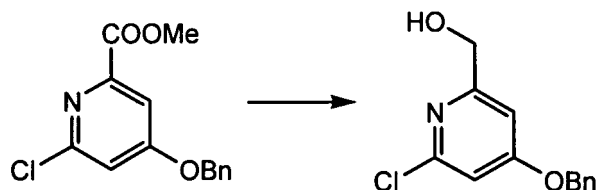
El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido de la misma manera que en el Ejemplo 15 usando ácido 2,3- difluorobenzoico, en lugar de ácido 3-cloro-2-fluorobenzoico como se usa en la etapa del Ejemplo 15(3).  
 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,40-2,35 (7H, m), 2,72-3,55 (5H, m), 4,01-4,55 (1H, m), 5,20-6,03 (1H, m), 6,46-7,53 (7H, m).  
 Masa: 496 (M+1)<sup>+</sup>

#### Ejemplo 17

Síntesis de 5-(1-(3-cloro-2-fluorobenzoil)-4-((4-fenil-6-(1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona



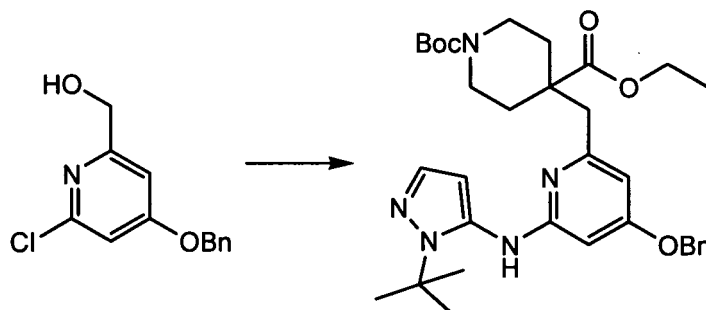
(1) Síntesis de (4-(benciloxi)-6-cloropiridin-2-il)metanol



A una solución de 500 mg de 4-(benciloxi)-6-cloropiridina-2-carboxilato de metilo (Documento WO2006/046734, página 123, Ejemplo 116(5)) en 3 ml de tetrahidrofurano se le añadieron 78 mg de hidruro de litio y aluminio a temperatura ambiente, seguido de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio acuoso, agua y salmuera. La solución de acetato de etilo se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El

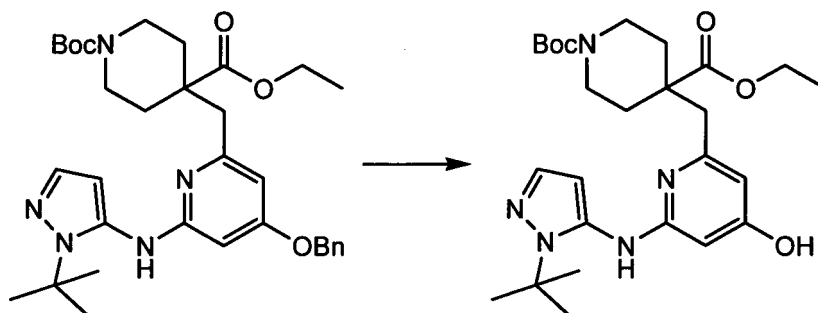
filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

(2) Síntesis de 4-((4-(benciloxi)-6-((1-*tert*-butil-1H-pirazol-5-il)amino)piridin-2-il)metil)-piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-*tert*-butil 4-etilo



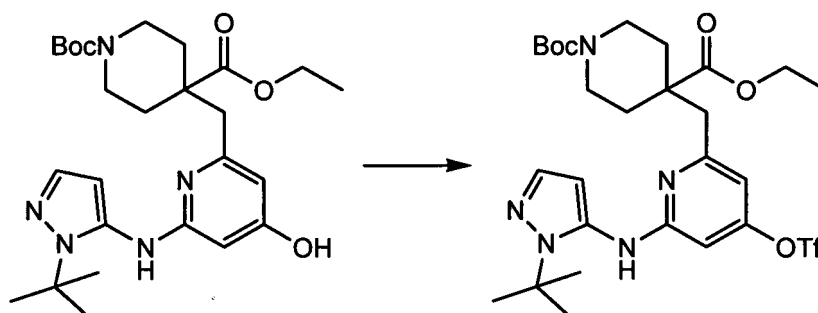
El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color pardo pálido de la misma manera que en las etapas del Ejemplo 4(1) al 4(3) usando (4-(benciloxi)-6-cloropiridin-2-il)metanol, en lugar de (6-bromo-piridin-2-il)metanol como se usa en la etapa del Ejemplo 4(1).

(3) Síntesis de 4-((6-((1-*tert*-butil-1H-pirazol-5-il)amino)-4-hidroxipiridin-2-il)metil)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-*tert*-butil 4-etilo



A una solución de 1 g de 4-((4-(benciloxi)-6-((1-*tert*-butil-1H-pirazol-5-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-*tert*-butil 4-etilo en 10 ml de tetrahidrofurano y 10 ml de metanol se le añadieron 300 mg de hidróxido de paladio al 20 % sobre carbono, seguido de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas en una atmósfera de hidrógeno. El catalizador de paladio se retiró por filtración usando Celite, se lavó con metanol y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo pálido.

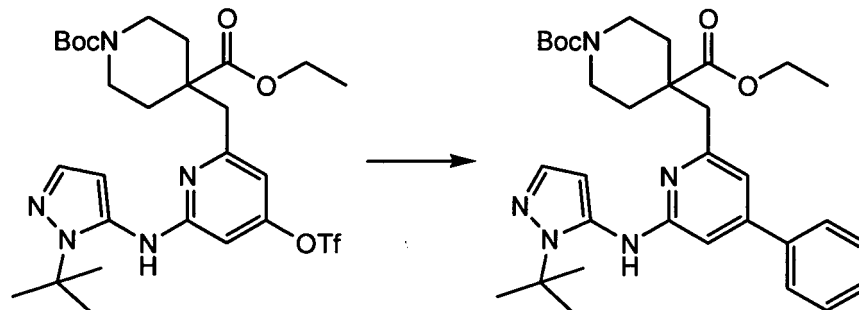
(4) Síntesis de 4-((6-((1-*tert*-butil-1H-pirazol-5-il)amino)-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)piridin-2-il)metil)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-*tert*-butil 4-etilo



A una solución de 848 mg de 4-((6-((1-*tert*-butil-1H-pirazol-5-il)amino)-4-hidroxipiridin-2-il)metil)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-*tert*-butil 4-etilo en 10 ml de cloroformo se le añadieron 1,18 ml de *N,N*-diisopropiletilamina y 0,57 ml de trifluorometanosulfónico anhídrido a 0 °C, seguido de agitación de la mezcla de reacción a 0 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La solución de acetato de etilo se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo a cloroformo/metanol = 9/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color

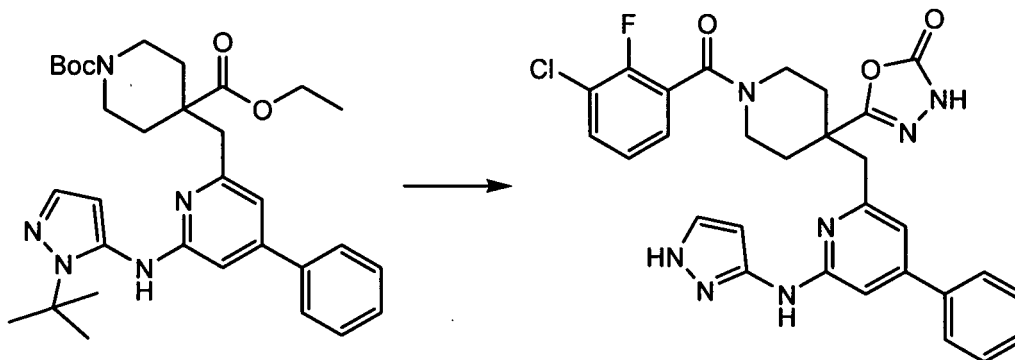
amarillo pálido.

(5) Síntesis de 4-((6-((1-*tert*-butil-1H-pirazol-5-il)amino)-4-fenilpiridin-2-il)metil)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-*tert*-butil 4-etilo



Una mezcla de 300 mg de 4-((6-((1-*tert*-butil-1H-pirazol-5-il)amino)-4-(((trifluorometil)sulfo-  
nil)oxi)piridin-2-il)metil)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-*tert*-butil 4-etilo, 87 mg de ácido fenilborónico, 69,3 mg de  
(1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio (II), 201 mg de fosfato potásico, 3 ml de 1,4-dioxano y 0,3 ml de agua  
se agitó a 100 °C durante una noche, seguido de enfriamiento a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se  
diluyó con acetato de etilo. Un material insoluble se retiró por filtración usando Celite y se lavó con acetato de etilo. El  
filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al  
vacío. El residuo resultante se purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente:  
cloroformo a cloroformo/metanol = 9/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

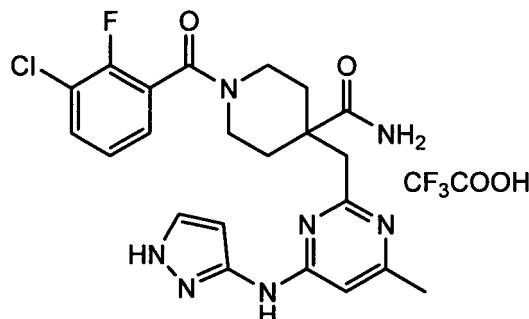
(6) Síntesis de 5-(1-(3-cloro-2-fluorobenzoyl)-4-((4-fenil-6-(1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona



El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco de la misma manera que en las etapas del  
Ejemplo 4(4), (5) y el Ejemplo 9(1) a 9(5), usando 5-(1-(3-cloro-2-fluorobenzoyl)-4-((4-fenil-6-(1H-pirazol-  
3-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona, en lugar de 4-((6-((1-*tert*-butil-1H-pirazol-  
5-il)amino)piridin-2-il)metil)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-*tert*-butil 4-etilo como se usa en la etapa del Ejemplo 4(4).  
RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,72-2,20 (4H, m), 2,97-3,48 (6H, m), 4,23-4,29 (1H, m), 6,35 (1H, s a), 6,68 (1H, s),  
7,25-7,69(10H, m), 9,20 (1H, s a), 12,04 (1H, s a).  
Masa: 574,576 (M+1)<sup>+</sup>

## Ejemplo 18

Síntesis de trifluoroacetato de 1-(3-cloro-2-fluorobenzoil)-4-((4-metil-6-(1H-pirazol-3-ilamino)pirimidin-2-il)metil)piperidin-4-carboxamida



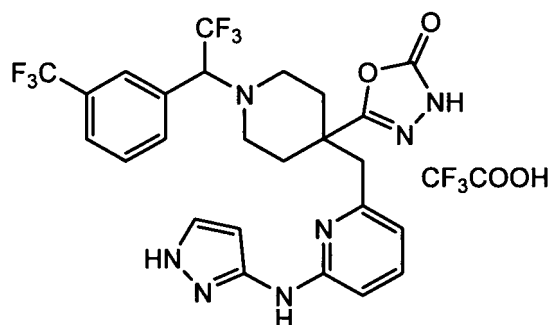
El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco de la misma manera que en las etapas del Ejemplo 4(1) al (3), (6) y el Ejemplo 6 usando 4-((1-*terc*-butil-1H-pirazol-5-il)amino)-6-metilpirimidin-2-il)metanol (Documento WO2007/126126, página 54, Ejemplo 1(3)), en lugar de (6-bromo-piridin-2-il)metanol como se usa en la etapa del Ejemplo 4(1).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1,90-2,39 (4H, m), 2,48 (3H, s), 2,97-3,20 (3H, m), 3,41-3,55 (2H, m), 4,14-4,31 (1H, m), 5,95-6,20 (2H, m), 6,62-6,88 (1H, m), 7,22-7,39 (2H, m), 7,53-7,75 (3H, m).

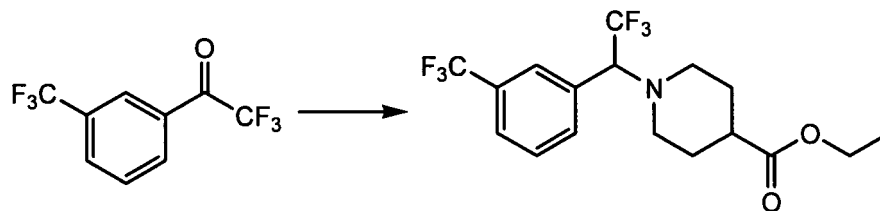
Masa: 472,474 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>

## Ejemplo 19

Síntesis de trifluoroacetato de 5-(4-((6-(1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)-1-(2,2,2-trifluoro-1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)-piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2 (3H)-ona

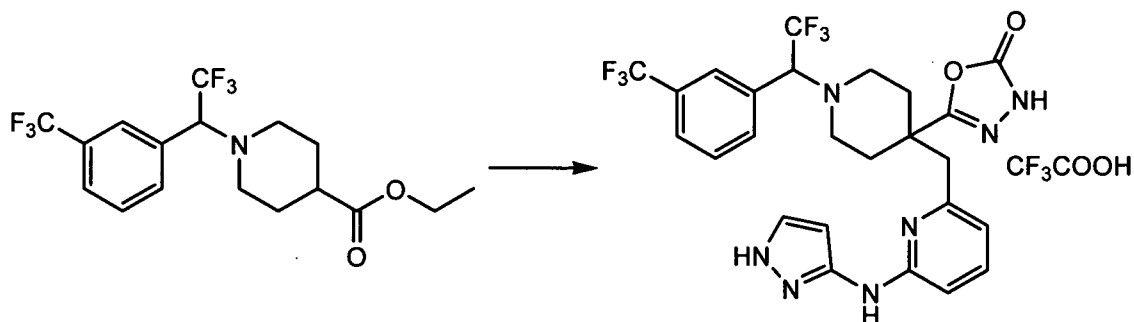


(1) Síntesis de 1-(2,2,2-trifluoro-1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)piperidin-4-carboxilato de etilo



A una solución de 0,355 ml de 2,2,2-trifluoro-1-(3-(trifluorometil)fenil)etanona en 12 ml de diclorometano se le añadieron 0,32 ml de isonipecotato de etilo, 0,58 ml de trietilamina y 1,05 ml de una solución de tolueno que contenía cloruro de titanio (IV) 1 M a temperatura ambiente, seguido de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió una solución de 392 mg de cianoborohidruro sódico en 5 ml de metanol a temperatura ambiente, seguido de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 6 horas. Se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción. Un material insoluble se retiró por filtración usando Celite. La fase de acetato de etilo se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano a hexano/acetato de etilo = 4/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

(2) Síntesis de trifluoroacetato de 5-(4-((6-(1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)-1-(2,2,2-trifluoro-1-(3-(trifluorometil)-fenil)etil)piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2 (3H)-ona



El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco de la misma manera que en las etapas del Ejemplo 4(2), (3) y del Ejemplo 9(1) al 9(5) usando 1-(2,2,2-trifluoro-1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)piperidin-4-carboxilato de etilo, en lugar de piperidin-1,4-dicarboxilato 1-*tert*-butil 4-etilo como se usa en la etapa del Ejemplo 4(2).

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,89-2,00 (2H, m), 2,13-2,30 (3H, m), 2,52 (1H, t a, J = 11,2 Hz), 2,92 (1H, d a, J = 12,4 Hz), 2,99 (1H, d a, J = 12,4 Hz), 3,22 (2H, s a), 4,48 (1H, c, J = 8,8 Hz), 6,13 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,94 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,16 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,56-7,63 (1H, m), 7,66-7,71 (3H, m), 7,75 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,00 (1H, dd, J = 8,8,7,2 Hz).

Masa: 568 (M+1)

#### Aplicabilidad industrial

El compuesto de la invención se caracteriza en que tiene una acción inhibidora del crecimiento celular así como una acción sinérgica con otros agentes antitumorales, basadas en una acción inhibidora selectiva de Aurora A excelente, y por lo tanto se espera que sea un agente antitumoral útil en el campo de los farmacéuticos.

#### Listado de secuencias

<110> Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.

<120> NUEVOS DERIVADOS DE LA AMINOPIRIDINA QUE TIENEN UNA ACCIÓN INHIBIDORA SELECTIVA DE AURORA A

<130> BY0237

<160> 2

<170> PatentIn version 3.1

<210> 1

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Secuencia de Aminoácidos Completamente Sintética

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa = 5-FAM- ácido gamma-aminobutírico 5-FAM = AMIDACIÓN de 5-carboxifluoresceína

<400> 1

Xaa Ala Leu Arg Arg Ala Ser Leu Gly  
1 5

<210> 2

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Secuencia de Aminoácidos Completamente Sintética

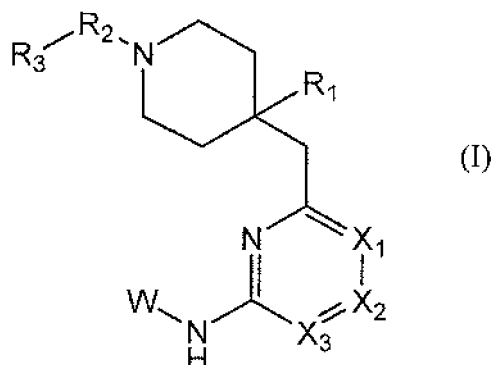
<400> 2

5

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Leu | Arg | Arg | Ala | Ser | Leu | Gly |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula general I:



en la que:

$R_1$  es F, CN,  $\text{COOR}_{a1}$ ,  $\text{CONR}_{a2}\text{R}_{a2}'$ ,  $\text{NR}_{a3}\text{COR}_{a3}'$ ,  $\text{CONR}_{a4}\text{OR}_{a4}'$ ,  $\text{NR}_{a5}\text{CONR}_{a5}'\text{R}_{a5}''$ ,  $\text{NR}_{a6}\text{COOR}_{a6}'$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}_{a7}\text{R}_{a7}'$ ,  $\text{NR}_{a8}\text{SO}_2\text{R}_{a8}'$ ,  $\text{COR}_{a9}$ ,  $\text{SO}_2\text{R}_{a10}$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{OR}_{a11}$ ,  $\text{NR}_{a12}\text{R}_{a12}'$ , un alquilo inferior que puede estar sustituido o un grupo heterocíclico que puede estar sustituido, en donde:

$R_{a1}$ ,  $R_{a3}$ ,  $R_{a4}$ ,  $R_{a5}$ ,  $R_{a6}$  y  $R_{a8}$  son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo inferior que puede estar sustituido;

$R_{a2}$ ,  $R_{a2}'$ ,  $R_{a5}'$ ,  $R_{a5}''$ ,  $R_{a7}$ ,  $R_{a7}'$ ,  $R_{a12}$  y  $R_{a12}'$  son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo inferior que puede estar sustituido, con la condición, sin embargo, de que  $R_{a2}$  y  $R_{a2}'$ ;  $R_{a5}'$  y  $R_{a5}''$ ;  $R_{a7}$  y  $R_{a7}'$ ; y  $R_{a12}$  y  $R_{a12}'$  cada uno independientemente, junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, pueden formar un grupo heterocíclico que puede estar sustituido;

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

$R_2$  es  $\text{CO}$ ,  $\text{SO}_2$ , o  $\text{CHR}_x$  en el que  $R_x$  es  $\text{CF}_3$ , CN,  $\text{COR}_{x1}$ ,  $\text{COOR}_{x2}$ ,  $\text{CONR}_{x3}\text{R}_{x3}'$ ,  $\text{SO}_2\text{R}_{x4}$  o  $\text{SO}_2\text{NR}_{x5}\text{R}_{x5}'$ ; y  $R_{x1}$ ,  $R_{x2}$  y  $R_{x4}$  son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo inferior que puede estar sustituido; y  $R_{x3}$ ,  $R_{x3}'$ ,  $R_{x5}$  y  $R_{x5}'$  son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo inferior que puede estar sustituido, con la condición, sin embargo, de que  $R_{x3}$  y  $R_{x3}'$ ; y  $R_{x5}$  y  $R_{x5}'$ , cada uno independientemente, junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, pueden formar un grupo heterocíclico que puede estar sustituido;

$R_3$  es un fenilo que puede estar sustituido;

$X_1$  es CH,  $\text{CX}_{1a}$  o N en el que  $X_{1a}$ , es un alquilo inferior que puede estar sustituido;

$X_2$  es CH,  $\text{CX}_{2a}$ , o N en el que:

$X_{2a}$  es un alquilo inferior; o

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

$X_{2a}$  es  $\text{COOR}_{x10}$ ,  $\text{CONR}_{x20}\text{R}_{x30}$ ,  $\text{NHCOR}_{x10}$ ,  $\text{NHCONR}_{x20}\text{R}_{x30}$ ,  $\text{NHSO}_2\text{NR}_{x20}\text{R}_{x30}$ ,  $\text{NR}_{x40}\text{R}_{x50}$  o  $\text{CH}_2\text{NR}_{x40}\text{R}_{x50}$ , en el que:

$R_{x10}$  es un átomo de hidrógeno o alquilo inferior que puede estar sustituido;

$R_{x20}$  y  $R_{x30}$ , que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno, un átomo de hidrógeno, alquilo inferior que puede estar sustituido o cicloalquilo que puede estar sustituido; o como alternativa  $R_{x20}$  y  $R_{x30}$ , junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, forman un grupo heterocíclico alifático de 5 o 6 miembros que contiene al menos un átomo seleccionado entre N, O y S y que puede estar sustituido; y

$R_{x40}$  y  $R_{x50}$ , que pueden ser iguales o diferentes, son un átomo de hidrógeno, alquilo inferior que puede estar sustituido o cicloalquilo que puede estar sustituido; o

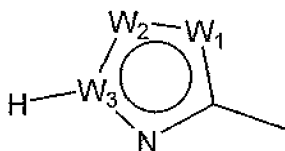
$X_{2a}$  es un grupo heterocíclico alifático de 5 a 6 miembros que contiene al menos un átomo seleccionado entre N, O y S y que puede estar sustituido, en el que dos átomos de hidrógeno que están enlazados al mismo átomo de carbono del grupo heterocíclico alifático pueden estar sustituidos con oxo y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

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

aromático;

$X_3$  es CH,  $CX_{3a}$ , o N en el que  $X_{3a}$  es un alquilo inferior que puede estar sustituido;

- 5 con la condición, sin embargo, de que entre  $X_1$ ,  $X_2$  y  $X_3$ , el número de nitrógenos es 0 o 1;  
W es el siguiente resto:



en el que:

- 10  $W_1$  es CH, N, NH, O o S;  
 $W_2$  es CH,  $CW_{2a}$ , N,  $NW_{2b}$ , O o S, en el que  $W_{2a}$  y  $W_{2b}$  son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, ciano, alquilo inferior que tiene de uno a dos átomos de carbono, cicloalquilo que tiene de tres a cinco átomos de carbono o alquilo inferior que tiene de uno a dos átomos de carbono que pueden estar  
 15 sustituidos con uno o más átomos de halógeno;  
 $W_3$  es C o N;  
 al menos uno de  $W_1$ ,  $W_2$  y  $W_3$  es un átomo de carbono; sin embargo, dos de  $W_1$ ,  $W_2$  y  $W_3$  no son simultáneamente O ni S;
- 20 alquilo inferior es un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;  
 alcoxi inferior es un grupo en el que el alquilo inferior está enlazado a un átomo de oxígeno;  
 alquilamino inferior es un grupo en el que el amino está *N*-sustituido con alquilo inferior;  
 di-alquilamino inferior es un grupo en el que el amino está *N,N*-disustituido con alquilo inferior;  
 alquiltio inferior es un grupo en el que el alquilo inferior está enlazado a un átomo de azufre;  
 25 alquilsulfonilo inferior es un grupo en el que el alquilo inferior está enlazado a sulfonilo;  
 alquilsulfonilamino inferior es un grupo en el que el alquilsulfonilo inferior está enlazado a amino;  
 alcocarbonilo inferior es un grupo en el que el alcoxi inferior está enlazado a carbonilo;  
 alcocarbonilamino inferior es un grupo en el que el alcocarbonilo inferior está enlazado a amino;  
 alcanóilo inferior es un grupo en el que el alquilo inferior está enlazado a carbonilo; y  
 30 alcanóilo inferior es un grupo en el que el alcanóilo inferior está enlazado a un átomo de oxígeno;  
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $X_3$  es CH.

3. El compuesto de acuerdo con las Reivindicaciones 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

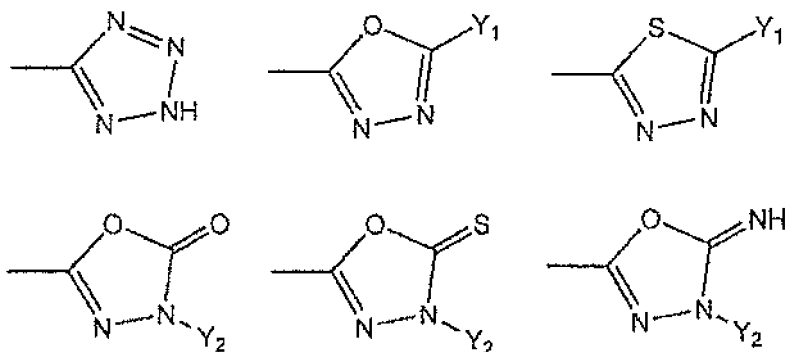
40  $R_1$  es F, CN,  $COOR_{a1}$ ,  $CONR_{a2}R_{a2'}$ ,  $NR_{a3}COR_{a3'}$ ,  $CONR_{a4}OR_{a4'}$ ,  $NR_{a5}CONR_{a5'}R_{a5''}$ ,  $NR_{a6}COOR_{a6'}$ ,  $SO_2NR_{a7}R_{a7'}$ ,  $NR_{a8}SO_2R_{a8'}$ ,  $COR_{a9}$ ,  $SO_2R_{a10}$ ,  $NO_2$ ,  $OR_{a11}$  o  $NR_{a12}R_{a12'}$ ,  
 en donde:

45  $R_{a1}$ ,  $R_{a3}$ ,  $R_{a4}$ ,  $R_{a5}$ ,  $R_{a6}$  y  $R_{a8}$  son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo inferior;  
 $R_{a2}$ ,  $R_{a2'}$ ,  $R_{a5'}$ ,  $R_{a5''}$ ,  $R_{a7}$ ,  $R_{a7'}$ ,  $R_{a12}$  y  $R_{a12'}$  son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el <grupo de sustituyentes  $L_1$ >, en donde el <grupo de sustituyentes  $L_1$ > es un átomo de halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, carbamoilo, aminosulfonilo, imino, alquilamino inferior, di-alquilamino inferior, alquilsulfonilo inferior, alquilsulfonilamino inferior, alcoxi inferior, alcocarbonilo inferior, alcocarbonilamino inferior, alcanóilo inferior, alcanóilo inferior, alquiltio inferior y carboxilo; con la condición, sin embargo, de que  $R_{a2}$  y  $R_{a2'}$ ;  $R_{a5'}$  y  $R_{a5''}$ ;  $R_{a7}$  y  $R_{a7'}$ ; y  $R_{a12}$  y  $R_{a12'}$  cada uno independientemente, junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, puedan formar un grupo heterocíclico alifático o aromático de 5 miembros o 6 miembros que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el <grupo de sustituyentes  $L_2$ >, en donde el <grupo de sustituyentes  $L_2$ > es un átomo de halógeno, hidroxilo, amino e hidroxietilo;  
 50  $R_{a3'}$ ,  $R_{a4'}$ ,  $R_{a6'}$ ,  $R_{a8'}$ ,  $R_{a9}$ ,  $R_{a10}$  y  $R_{a11}$  son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el <grupo de sustituyentes  $L_1$ >; o

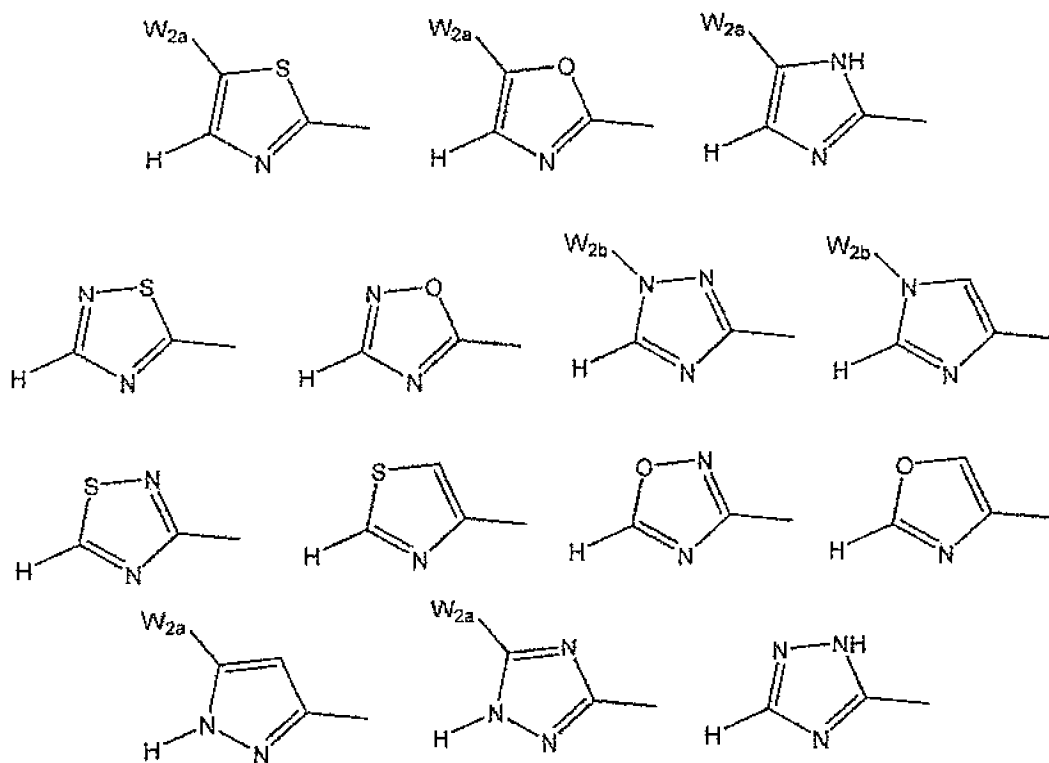
60  $R_1$  es un alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes sustituyentes seleccionados entre el <grupo de sustituyentes  $M$ >, en donde el <grupo de sustituyentes  $M$ > es un átomo de halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, carbamoilo, aminosulfonilo, imino, alquilamino inferior, di-alquilamino inferior,



alquilsulfonilo inferior, alquilsulfonilamino inferior, alcoxi inferior, alcoxycarbonilo inferior, alcoxycarbonilamino inferior, alcanoilo inferior, alcanoiloxi inferior, alquiltio inferior y carboxilo; o  
 $R_1$  es un grupo heterocíclico seleccionado entre los siguientes, en donde  $Y_1$  e  $Y_2$  son iguales o diferentes, y cada uno es un átomo de hidrógeno o alquilo inferior que puede estar sustituido:



4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones anteriores o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que W se selecciona entre:

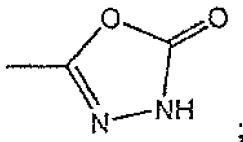


5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones anteriores o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R_3$  es un fenilo en el que las posiciones 2ª y 3ª están sustituidas con dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre F, Cl,  $CF_3$  y CN o un fenilo en el que la 2ª o la 3ª posiciones están sustituidas con un sustituyente seleccionado entre F, Cl,  $CF_3$  y CN.

6. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el <grupo de sustituyentes  $L_1$ > es un átomo de halógeno, hidroxilo, amino, carbamoilo, alquilamino inferior, di-alquilamino inferior y alcoxi inferior; y <grupo de sustituyentes M> es un hidroxilo, carbamoilo, aminosulfonilo, alquilsulfonilamino inferior y carboxilo.

7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones anteriores o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $X_1$  es CH y  $X_2$  es CH o  $CX_{2a}$  en el que  $X_{2a}$  es un fenilo que puede estar sustituido; o  $X_1$  es CH y  $X_2$  es N; o  $X_1$  es N y  $X_2$  es CH o  $CX_{2a}$  en el que  $X_{2a}$  es un alquilo inferior.

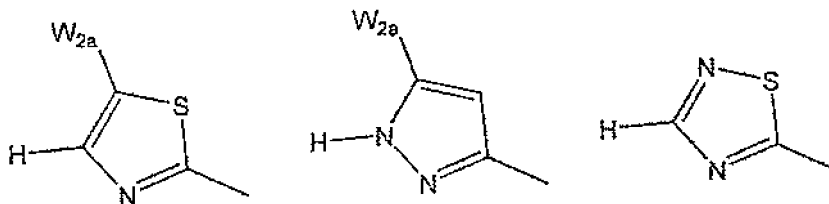
8. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones anteriores o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R_1$  es OH,  $\text{COOR}_{a1}$ ,  $\text{CONR}_{a2}\text{R}_{a2}'$  o  $\text{CONR}_{a4}\text{OR}_{a4}'$  en el que  $R_{a1}$ ,  $R_{a2}$ ,  $R_{a2}'$ ,  $R_{a4}$  y  $R_{a4}'$  son iguales o diferentes, y cada uno es un átomo de hidrógeno o alquilo inferior que tiene de uno a tres átomos de carbono; o  $R_1$  es lo siguiente:



y  $R_2$  es CO,  $\text{SO}_2$  o  $\text{CHCF}_3$ .

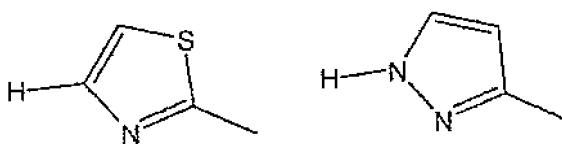
9. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones anteriores o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

W se selecciona entre:



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

10. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que ambos de  $X_1$  y  $X_2$  son CH; y W es cualquiera de los siguientes:



11. Un compuesto de la Reivindicación 1 que es:

- (a) 1-(3-cloro-2-fluorobenzoyl)-4-((6-(1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-ol;
- (b) 5-(1-(2-fluoro-3-(trifluorometil)benzoyl)-4-((6-(1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2 (3H)-ona;
- (c) 5-(1-(3-cloro-2-fluorobenzoyl)-4-((6-(1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2 (3H)-ona;
- (d) 5-(4-((6-(1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)-1-((2-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2 (3H)-ona;
- (e) 5-(1-(3-cloro-2-fluorobenzoyl)-4-((4-fenil-6-(1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2 (3H)-ona; o
- (f) 5-(4-((6-(1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)-1-(2,2,2-trifluoro-1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2 (3H)-ona;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Una composición farmacéutica que comprende, junto con un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables, al menos un compuesto de acuerdo con cualquier Reivindicación anterior o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapia.

14. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como inhibidor selectivo de Aurora A.

15. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como un agente antitumoral.

16. Una preparación combinada para administración simultánea, por separado, o secuencial en el tratamiento del cáncer, que comprende

(i) una preparación que comprende, junto con un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables, un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

(ii) una o más preparaciones que comprenden, junto con un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables, un agente antitumoral que se selecciona de entre el grupo que consiste en agentes alquilantes antitumorales, antimetabolitos antitumorales, antibióticos antitumorales, agentes antitumorales derivados de plantas, compuestos complejos de platino antitumorales, derivados antitumorales de la camptotecina, inhibidores de la tirosina quinasa antitumorales, anticuerpos monoclonales, interferones, modificadores de la respuesta biológica, y otros agentes antitumorales o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde:

los agentes antitumorales alquilantes son óxido de mostaza N nitrogenada, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán, busulfán, mitobronitol, carbocona, tiotepa, ranimustina, nimustina, temozolomida y carmustina; los antimetabolitos antitumorales son metotrexato, ribósido de 6-mercaptopurina, mercaptopurina, 5-fluorouracilo, tegafur, doxifluridina, carmofur, citarabina, ocfosfato de citarabina, enocitabina, S-1, gemcitabina, fludarabina y pemetrexed disódico;

los antibióticos antitumorales son actinomicina D, doxorubicina, daunorrubicina, neocarzinostatina, bleomicina, peplomycin, mitomicina C, aclarrubicina, pirarubicina, epirubicina, zinostatina, idarubicina, sirolimus y valrubicina;

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

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

los derivados antitumorales de la camptotecina son irinotecan, topotecán y camptotecina;

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

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

los interferones son interferón  $\alpha$ , interferón  $\alpha$ -2a, interferón  $\alpha$ -2b, interferón  $\beta$ , interferón  $\gamma$ -1a e interferón  $\gamma$ -n1;

los modificadores de la respuesta biológica son krestina, lentinan, sizofirán, picibarkil o ubenimex; y

los otros agentes antitumorales son mitoxantrona, L-asparaginasa, procarbazona, dacarbazina, hidroxycarbamida, pentostatina, tretinoína, alefacept, darbepoetina alfa, anastrozol, exemestano, bicalutamida, leuprorelina, flutamida, fulvestrant, pegaptamib octasódico, denileucina diftitox, aldesleucina, tiotropina alfa, trióxido arsénico, bortezomib, capecitabina o goserelina.

17. Una composición farmacéutica que comprende, junto con un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables, un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un agente antitumoral que se selecciona de entre el grupo que consiste en agentes alquilantes antitumorales, antimetabolitos antitumorales, antibióticos antitumorales, agentes antitumorales derivados de plantas, compuestos complejos de platino antitumorales, derivados antitumorales de la camptotecina, inhibidores de la tirosina quinasa antitumorales, anticuerpos monoclonales, modificadores de la respuesta biológica y otros agentes antitumorales, en donde la definición de cada agente antitumoral es la misma que se define en la Reivindicación 16, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

18. Una preparación combinada de la Reivindicación 16 o una composición farmacéutica de la reivindicación 17 en las que el agente antitumoral es paclitaxel o docetaxel.