

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 534 095**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/14** (2006.01) **A61K 31/4439** (2006.01)  
**C07D 405/14** (2006.01) **A61K 31/52** (2006.01)  
**C07D 409/14** (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)  
**C07D 413/14** (2006.01) **A61P 29/00** (2006.01)  
**C07D 417/14** (2006.01) **A61P 27/14** (2006.01)  
**C07D 471/04** (2006.01)  
**C07D 473/00** (2006.01)  
**C07D 487/04** (2006.01)  
**C07D 491/056** (2006.01)  
**C07D 498/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.06.2010 E 10730073 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.01.2015 EP 2454253**

54 Título: **Derivados de aminopiridina para el tratamiento de tumores y enfermedades inflamatorias**

30 Prioridad:

**15.07.2009 DE 102009033208**

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

**17.04.2015**

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)  
Frankfurter Strasse 250  
64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

**CALDERINI, MICHEL;  
WUCHERER-PLIETKER, MARGARITA;  
GRAEDLER, ULRICH y  
ESDAR, CHRISTINA**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

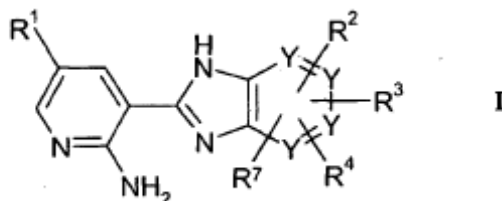
**ES 2 534 095 T3**

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

Derivados de aminopiridina para el tratamiento de tumores y enfermedades inflamatorias

Se revelan compuestos de la fórmula I



5 en donde

$R^1$  representa un heterociclo mononuclear o binuclear, saturado, insaturado o aromático, con 1 a 4 átomos de N, O y/o de S, el cual puede ser no sustituido o mono- o di-sustituido por Hal, A,  $OR^5$ ,  $SR^5$ ,  $NO_2$ , CN,  $NR^5COA$ ,  $NR^5SO_2A$ ,  $SO_2N(R^5)_2$ ,  $S(O)_m A$ ,  $[C(R^5)_2]_n COOR^5$ ,  $[C(R^5)_2]_n CON(R^5)_2$ ,  $[C(R^5)_2]_n CONR^5[C(R^5)_2]_n Ar$ ,  $C(R^5)_2]_n CONR^5[C(R^5)_2]_n Het$ ,  $[C(R^5)_2]_n CO-Het$ ,  $[C(R^5)_2]_n N(R^5)_2$ ,  $[C(R^5)_2]_n Ar$ ,  $[C(R^5)_2]_n Het$ ,  $O[C(R^5)_2]_n N(R^5)_2$ ,  $O[C(R^5)_2]_n Het$ ,  $NR^5COOA$ ,  $NR^5CON(R^5)_2$ ,  $NR^5COO[C(R^5)_2]_n N(R^5)_2$ ,  $NR^5COO[C(R^5)_2]_n Het^1$ ,  $NR^5CONR^5[C(R^5)_2]_n N(R^5)_2$ ,  $NR^5CONR^5[C(R^5)_2]_n Het^1$ ,  $OCONR^5[C(R^5)_2]_n N(R^5)_2$ ,  $OCONR^5[C(R^5)_2]_n Het^1$ ,  $[C(R^5)_2]_n OR^5$ ,  $[C(R^5)_2]_n CONR^5[C(R^5)_2]_n N(R^5)_2$ , CHO, COA, =S, =NH, =NA y/o =O (oxígeno de carbonilo),

Y, independientemente unos de otros, representan N o C, donde como máximo dos Y pueden representar N,

$R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^7$ , respectivamente de forma independiente unos de otros, representan H, Hal, A, OA,  $SR^5$ ,  $NO_2$ , CN,  $NR^5COA$ ,  $NR^5SO_2A$ ,  $SO_2N(R^5)_2$ ,  $S(O)_m A$ ,  $S(O)_m Het$ , CO-Ar, CO-Het,  $[C(R^5)_2]_n Ar$ ,  $[C(R^5)_2]_n Het$ ,  $C(R^5)(OR^5)Ar$ ,  $C(R^5)(OR^5)Het$ ,  $[C(R^5)_2]_n OR^5$ ,  $[C(R^5)_2]_n OAr$ ,  $[C(R^5)_2]_n OHet$ ,  $[C(R^5)_2]_n N(R^5)_2$ ,  $[C(R^5)_2]_n CON(R^5)_2$ ,  $[C(R^5)_2]_n COOR^5$ ,  $[C(R^5)_2]_n CONR^5[C(R^5)_2]_n Ar$ ,  $[C(R^5)_2]_n CONR^5[C(R^5)_2]_n Het$ ,  $[C(R^5)_2]_n COO[C(R^5)_2]_n Ar$ ,  $[C(R^5)_2]_n COO[C(R^5)_2]_n Het$ ,  $[C(R^5)_2]_n NR^5CO[C(R^5)_2]_n Ar$  oder  $[C(R^5)_2]_n NR^5CO[C(R^5)_2]_n Het$ ,

con la condición de que

20 a) cuando una Y representa N,  $R^7$  se encuentra ausente;

b) cuando dos Y representan N,  $R^4$  y  $R^7$  se encuentran ausentes;

dos radicales contiguos,

seleccionados del grupo  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^7$

representan juntos también  $OCH_2O$ ,  $OCH_2CH_2O$ ,  $NHCONH$ ,  $OCF_2O$ ,  $CH=N-NH$  o  $NH=N-CH$ ,

25  $R^5$  representa A o H,

A representa alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, en donde 1-7 átomos de H pueden ser reemplazados por F, y/o en donde uno o dos grupos  $CH_2$  pueden ser reemplazados por O, S,  $NR^5$  y/o por grupos  $CH=CH$ , o alquilo cíclico con 3-7 átomos de C,

30 Ar representa fenilo, naftilo o bifenilo no sustituido o mono-, di-, o tri- sustituido por Hal, A,  $OR^5$ ,  $N(R^5)_2$ ,  $SR^5$ ,  $NO_2$ , CN,  $COOR^5$ ,  $CON(R^5)_2$ ,  $NR^5COA$ ,  $NR^5SO_2A$ ,  $SO_2N(R^5)_2$ ,  $S(O)_m A$ , CO-Het<sup>1</sup>, Het<sup>1</sup>,  $O[C(R^5)_2]_n N(R^5)_2$ ,  $O[C(R^5)_2]_n Het^1$ ,  $NHCOOA$ ,  $NHCON(R^5)_2$ ,  $NHCOO[C(R^5)_2]_n N(R^5)_2$ ,  $NHCOO[C(R^5)_2]_n Het^1$ ,  $NHCONH[C(R^5)_2]_n N(R^5)_2$ ,  $NHCONH[C(R^5)_2]_n Het^1$ ,  $OCONH[C(R^5)_2]_n N(R^5)_2$ ,  $OCONH[C(R^5)_2]_n Het^1$  y/o COA,

35 Het representa un heterociclo saturado, insaturado o aromático mononuclear o binuclear con 1 a 4 átomos de N, O o S no sustituido o mono- a tri- sustituido por Hal, A,  $OR^5$ ,  $N(R^5)_2$ ,  $SR^5$ ,  $NO_2$ , CN,  $COOR^5$ ,  $CON(R^5)_2$ ,  $NR^5COA$ ,  $NR^5SO_2A$ ,  $SO_2N(R^5)_2$ ,  $S(O)_m A$ , CO-Het<sup>1</sup>, Het<sup>1</sup>,  $[C(R^5)_2]_n N(R^5)_2$ ,  $[C(R^5)_2]_n Het^1$ ,  $O[C(R^5)_2]_n N(R^5)_2$ ,  $O[C(R^5)_2]_n Het^1$ ,  $NHCOOA$ ,  $NHCON(R^5)_2$ ,  $NHCOO[C(R^5)_2]_n N(R^5)_2$ ,  $NHCOO[C(R^5)_2]_n Het^1$ ,  $NHCONH[C(R^5)_2]_n N(R^5)_2$ ,  $NHCONH[C(R^5)_2]_n Het^1$ ,  $OCONH[C(R^5)_2]_n N(R^5)_2$ ,  $OCONH[C(R^5)_2]_n Het^1$ , CO-Het<sup>1</sup>, CHO, COA, =S, =NH, =NA y/o =O (oxígeno de carbonilo),

Het<sup>1</sup> representa un heterociclo saturado mononuclear con 1 a 2 átomos de N y/o de O que puede ser mono- o disustituido por A, OA, OH, Hal y/o =O (oxígeno de carbonilo),

Hal representa F, Cl, Br o I,

m representa 0, 1 ó 2,

5 n representa 0, 1, 2, 3 ó 4,

así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción.

La presente invención hace referencia a los compuestos mencionados en la reivindicación 1.

10 Es objeto de la presente invención hallar nuevos compuestos con propiedades valiosas, en particular compuestos que puedan utilizarse para producir medicamentos.

Se ha comprobado que los compuestos de la fórmula I y sus sales y/o solvatos, en caso de una buena compatibilidad, poseen propiedades farmacológicas muy valiosas.

15 En particular muestran un efecto inhibitorio de la proliferación celular / vitalidad celular como antagonistas o agonistas. Los compuestos acordes a la invención, por tanto, pueden utilizarse para combatir y/o tratar tumores, crecimiento de tumores y/o metástasis tumoral.

El efecto antiproliferativo puede probarse en un ensayo de proliferación / ensayo de vitalidad.

Otros compuestos amino-heteroarilo se describen en las solicitudes WO 2006/021886, WO 2007/111904 y WO 2004/069160 como inhibidores de quinasa para combatir el cáncer.

20 Otros compuestos heterocíclicos se conocen por las solicitudes WO 2009/053737, WO 2009/126003 y US 2009/0197862.

Conforme a ello, los compuestos acordes a la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, pueden administrarse para el tratamiento de cáncer, inclusive de carcinomas sólidos, como por ejemplo de carcinomas (por ejemplo de los pulmones, del páncreas, de la glándula tiroides, de la vejiga o del colon), de enfermedades mieloides (por ejemplo leucemia mieloide) o adenoma (por ejemplo adenoma vellosa de colon).

25 Entre los tumores figuran además la leucemia monocítica, carcinoma cerebral, urogenital, del sistema linfático, de estómago, de laringe, pulmonar, como por ejemplo, entre éstos, adenocarcinoma pulmonar y carcinoma pulmonar microcelular, carcinoma pancreático y/o carcinoma de pecho.

Los compuestos pueden utilizarse además en el tratamiento de inmunodeficiencias inducidas por VIH-1 (virus de inmunodeficiencia humana de tipo 1).

30 Como enfermedades hiperproliferativas cancerosas se consideran el cáncer cerebral, cáncer de pulmón, cáncer del epitelio escamoso, cáncer de vejiga, cáncer de estómago, cáncer pancreático, cáncer de hígado, cáncer de riñón, cáncer colorrectal, cáncer de pecho, cáncer de cabeza, cáncer de cuello, cáncer de esófago, cáncer ginecológico, cáncer de la glándula tiroides, linfomas, leucemia crónica y leucemia aguda. La presente invención apunta en particular al tratamiento del crecimiento celular canceroso. Por tanto, son objeto de la presente invención  
35 compuestos acordes a la invención como medicamentos y/o como componentes activos de medicamentos en el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades mencionadas y la utilización de compuestos acordes a la invención para producir un producto farmacéutico para el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades mencionadas.

Puede demostrarse que los compuestos acordes a la invención presentan un efecto antiproliferativo. Los compuestos acordes a la invención se administran a un paciente que presenta una enfermedad hiperproliferativa, por ejemplo para inhibir el crecimiento del tumor, para reducir una inflamación que se encuentra acompañada de una enfermedad linfoproliferativa, para inhibir el rechazo a un trasplante o el daño neurológico debido a la reparación de tejidos. Los presentes compuestos pueden utilizarse con fines profiláticos o terapéuticos. El concepto "tratar o  
40 tratamiento", dentro de este contexto, hace referencia tanto a la prevención de enfermedades, como también al tratamiento de afecciones preexistentes. La prevención de proliferación/vitalidad se logra mediante la administración de compuestos acordes a la invención antes del desarrollo de la enfermedad evidente, por ejemplo para evitar el  
45 crecimiento del tumor. De forma alternativa, los compuestos se utilizan para el tratamiento de enfermedades permanentes, estabilizando o mejorando los síntomas clínicos del paciente.

El huésped o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamíferos, por ejemplo a una especie de primates, en particular seres humanos; roedores, inclusive ratones, ratas y hamsters; conejos; caballos, bovinos, perros, gatos, etc. Los modelos animales son relevantes para ensayos experimentales, puesto que proporcionan un modelo para el tratamiento de una enfermedad del ser humano.

5 La susceptibilidad de una célula determinada con respecto al tratamiento con los compuestos acordes a la invención puede determinarse in vitro mediante pruebas. Por lo general, un cultivo de la célula es incubado con un compuesto acorde a la invención en distintas concentraciones por un tiempo suficiente como para permitir que los agentes activos puedan inducir la muerte celular o para inhibir la proliferación celular, la vitalidad de la célula o la migración; este tiempo, generalmente, puede ser de entre una hora y una semana. Para las pruebas in vitro pueden utilizarse  
10 células cultivadas de una muestra de biopsia. Se determina entonces la cantidad de células que permanecen aún después del tratamiento.

La dosis varía en función del compuesto específico utilizado, de la enfermedad específica, del estado del paciente, etc. Por lo general, una dosis terapéutica es suficiente para reducir considerablemente la población de células en el tejido-diana, mientras que se mantiene la viabilidad del paciente. El tratamiento, habitualmente, se continúa hasta  
15 que se logra una reducción considerable, por ejemplo de por lo menos el 50%, de la disminución de la carga de la célula y puede continuarse hasta que esencialmente se compruebe la ausencia de las células no deseadas en el organismo.

Existen muchas enfermedades acompañadas de una desregulación de la proliferación celular y de muerte celular (apoptosis) Las siguientes afecciones son consideradas como afecciones de interés dentro de este contexto, pero no  
20 deben considerarse de forma restrictiva. Los compuestos acordes a la invención son de utilidad en el tratamiento de una serie de afecciones diferentes, en las cuales se presenta una proliferación y/o migración de células musculares lisas y/o células inflamatorias en la capa íntima de un vaso, que resultan en un riego sanguíneo limitado de este vaso, por ejemplo en el caso de lesiones oclusivas neointimales. Como enfermedades vasculares oclusivas en caso de trasplantes, consideradas de interés dentro de este contexto, pueden mencionarse la arterioesclerosis,  
25 enfermedad vascular coronaria después de un trasplante, estenosis de la vena después de un trasplante, restenosis perí anastomótica en caso de prótesis, restenosis después de angioplastia o colocación de stent y similares.

Los compuestos de la fórmula I actúan también como reguladores, moduladores o inhibidores de proteinquinasas, en especial del tipo serina/treonina quinasa, entre las cuales, entre otras, se encuentran las quinanas 1 dependientes de fosfoinosítidos (PDK 1). Los compuestos acordes a la invención muestran un cierto efecto en la  
30 inhibición de la serina/treonina quinasa PDK1.

PDK1 fosforila y activa un subgrupo de la familia de AGC proteinquinasas, que comprende PKB, SGK, S6K e isoformas PKC. Estas quinanas participan en la vía de transmisión de señales PI3K y controlan funciones celulares fundamentales como la supervivencia, el crecimiento y la diferenciación. Con ello, PDK1 consiste en un regulador importante de diversos efectos metabólicos, proliferativos y efectos vinculados a la preservación de la vida.

35 Las enfermedades ocasionadas por proteinquinasas se caracterizan por una actividad anómala o por una hiperactividad de las proteinquinasas de esta clase. Una actividad anómala hace referencia a: (1) la expresión en células que habitualmente no expresan estas proteinquinasas; (2) una expresión aumentada de quinanas que conduce a una proliferación de células no deseada, como cáncer; o a (3) una actividad aumentada de quinanas que conduce a una proliferación de células no deseada, como cáncer, y/o a una hiperactividad de las proteinquinasas correspondientes. La hiperactividad hace referencia a una amplificación del gen que codifica una proteinquinasa determinada, o a la producción de un espejo de actividad que puede tener correlación con una enfermedad de proliferación celular (es decir, con un espejo de quinasa ascendente aumenta la gravedad de uno o de varios síntomas de la enfermedad de proliferación celular); la disponibilidad biológica de una proteinquinasa puede ser influenciada también por la presencia o la falta de un conjunto de proteínas de enlace de esa quinasa.  
40

45 Las clases de cáncer más importantes que pueden ser tratadas utilizando un compuesto conforme a la invención comprenden el cáncer colorrectar, cáncer pulmonar microcelular, cáncer pulmonar no-microcelular, el mieloma múltiple, así como el carcinoma de células renales y el carcinoma endometrial, en particular también tipos de cáncer en los cuales se encuentra mutada la PTEN, entre otros en el cáncer de mama, cáncer de próstata y glioblastoma.

Además, los compuestos acordes a la invención, en el caso de ciertas quimioterapias existentes para el cáncer, pueden utilizarse también para lograr efectos aditivos o sinérgicos, para restablecer la efectividad de ciertas quimioterapias y radioterapias existentes para combatir el cáncer.  
50

Los compuestos de la fórmula I actúan también como reguladores, moduladores o inhibidores en la expresión y/o la función de proteínas que desempeñan un papel en enfermedades inflamatorias, en la regulación de la respuesta inmune o en la proliferación de las células.

La presente invención hace referencia a compuestos que modulan la quinasa asociada al receptor de interleuquina 1- (IL-1-) (IRAK), los cuales son de utilidad en la prevención o el tratamiento de enfermedades y estados inflamatorios, proliferativos de células y relacionados con el sistema inmune. La invención hace referencia también a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos, así como a la utilización de los respectivos compuestos y a composiciones para prevenir o tratar enfermedades o estados en los que interviene la quinasa IRAK.

La importancia de IL-1 en el caso de inflamaciones fue comprobada a través de la capacidad de la proteína antagonista del receptor IL-1 altamente específico (IL-1 Ra o IRAP) para aliviar estados inflamatorios (para un resumen general véase por ejemplo Dinarello (1997) Cytokine Growth Factor Rev. 8:253-265).

Un tratamiento de células con IL-1 induce la formación de un complejo compuesto por las dos cadenas del receptor IL-1, IL-1R1 y IL-1RAcP, y el heterodímero resultante recluta una molécula adaptadora, denominada como MyD88 (Wesche y otros (1999) J. Biol. Chem. 274:19403-19410). La MyD88 se fija a una proteína denominada como IRAK (quinasa asociada al receptor IL-1) (véase O'Neill y otros (1998) J. Leukoc. Biol. 63(6):650-657, Auron (1998) Cytokine Growth Factor Rev. 9(3-4):221-237 y O'Neill (2000) Biochem. Soc. Trans. 28(5):557-563, como artículo que presenta un resumen general). A continuación IRAK se fosforila y se libera desde el complejo del receptor para interactuar con un factor asociado al receptor - factor de necrosis tumoral, TRAF6, el cual transduce la señal en moléculas efectoras-abajo (Cao y otros (1996) Nature 383:443-446). TRAF6 puede desencadenar la cascada de quinasa NIK/IKK para activar el factor de transcripción NF- $\kappa$ B. NF- $\kappa$ B regula una cantidad de genes que a su vez regulan las respuestas inmunes e inflamatorias.

Se han identificado cuatro IRAKs: IRAK-1 (Cao, y otros (1996) Science 271:1128-1131), IRAK-2 (Muzio, y otros (1997) Science 278:1612-1615), la IRAK-M específica de los monocitos, también conocida como IRAK-3 (Wesche, y otros (1999) J. Biol. Chem. 274:19403-10) e IRAK-4 (PCT, número de publicación WO 01/051641). Se ha comprobado que las proteínas IRAK desempeñan un papel en la transducción de señales, exceptuando aquellas que provienen de los receptores IL-1, incluyendo las señales que son provocadas por la activación de receptores IL-18 (Kanakaraj y otros (1999) J. Exp. Med. 189(7):1129-1138) y receptores LPS (Yang y otros (1999) J. Immunol. 163:639-643; Wesche y otros (1999) J. Biol. Chem. 274:19403-19410). Es posible comprobar que la sobreexpresión de IRAK-2 e IRAK-M es capaz de reconstituir la respuesta frente a IL-1 y LPS en una línea celular con deficiencia de IRAK.

Del modo antes mencionado, el término "IRAK" hace referencia a una quinasa asociada al receptor de interleuquina -1-(IL-1-) o a una variante de la misma, la cual es capaz de mediar en una reacción celular frente IL-1, in vitro o in vivo. En el caso de IRAK puede tratarse de quinasa de proteína activa o inactiva. Son ejemplos de IRAKs de quinasa activa IRAK-1 e IRAK-4. Son ejemplos de IRAKs de quinasa inactiva IRAK-2 e IRAK-3 (conocida también como IRAK-M). Las IRAKs de quinasa activa son capaces de transfosforilar otras proteínas o de auto-fosforilarse. En formas de ejecución preferentes IRAK es IRAK-1 y/o IRAK-4.

Las variantes de IRAK comprenden proteínas que esencialmente son homólogas con respecto a la IRAK nativa, es decir, proteínas con una o más deleciones, inserciones o sustituciones de aminoácidos que se producen de forma natural o no natural (por ejemplo derivados de IRAK, homólogos o fragmentos). La secuencia de aminoácidos de una variante de IRAK, de manera preferente, es al menos un 80 % idéntica con respecto a la IRAK nativa, de manera más preferente al menos un 90 % idéntica y de forma aún más preferente al menos un 95 % idéntica.

Los términos "transducción de señales", "señalizar" y términos similares hacen referencia a un proceso en el cual una señal extracelular (por ejemplo la concentración de una citosina, hormona, neurotransmisor, factor de crecimiento) es transmitida hacia el núcleo de la célula mediante una cascada de interacciones intracelulares proteína-proteína, generando una o varias respuestas de la célula (por ejemplo transcripción de genes, secreción de proteínas, mitosis, apoptosis). La interacción de una molécula extracelular de señalización (por ejemplo de una citosina, de una hormona, de un neurotransmisor, de un factor de crecimiento) con uno o varios receptores de proteínas transmembrana en la superficie de la célula puede activar una o más vías de transducción de señales. Las interacciones proteína-proteína en una vía de transducción de señales pueden ser multivalentes y comprenden modificaciones covalentes y/o no covalentes de la proteína. Una molécula intracelular de señalización, es decir, una proteína de transducción de señales o un transductor de señales, puede participar en una o en varias vías de transducción de señales. Del modo antes descrito, las interacciones proteína-proteína comprenden interacciones directas e indirectas.

Tal como se utiliza aquí, la expresión "estado o trastorno sensible a IRAK", así como expresiones y términos similares, hacen referencia a un estado o trastorno que reacciona favorablemente frente a una modulación de la actividad de IRAK. Las reacciones favorables frente a una modulación de IRAK comprenden el alivio o la supresión de la enfermedad y/o de los síntomas concomitantes, la inhibición de una enfermedad, es decir, la detención o la disminución del desarrollo de la enfermedad o de sus síntomas clínicos, y la regresión de la enfermedad o de sus síntomas clínicos. Un estado o enfermedad sensible a IRAK pueden reaccionar de forma completa o parcial frente a una modulación de IRAK. Un estado o trastorno sensible a IRAK puede asociarse a una actividad de IRAK no

adecuada, por ejemplo inferior o superior a la actividad normal. Una actividad de IRAK funcional no adecuada puede producirse como consecuencia de una expresión de IRAK en células que normalmente no expresan IRAK, de una expresión de IRAK reducida (lo cual conduce por ejemplo a enfermedades y a trastornos lipídicos y metabólicos) o a una expresión de IRAK reducida. Un estado o enfermedad sensible a IRAK puede comprender cualquier estado o enfermedad mediada por IRAK del modo que se define a continuación.

Tal como se utiliza aquí, la expresión "estado o trastorno mediado por IRAK", así como expresiones y términos similares, hacen referencia a un estado o trastorno que se caracteriza por una actividad de IRAK no adecuada, por ejemplo inferior o superior a la actividad normal. Una actividad de IRAK funcional no adecuada puede producirse como consecuencia de una expresión de IRAK en células que normalmente no expresan IRAK, de una expresión de IRAK reducida o de un grado de actividad intracelular (lo cual conduce por ejemplo a enfermedades y trastornos autoinmunes inflamatorios) o de una expresión de IRAK reducida. Un estado o trastorno mediado por IRAK puede ser mediado de forma completa o parcial por una actividad de IRAK funcional inadecuada. Un estado o trastorno mediado por IRAK, sin embargo, se trata de un estado o de un trastorno en el cual una modulación de IRAK tiene como consecuencia un efecto sobre el estado subyacente o sobre el trastorno subyacente.

El término "modula" hace referencia a la capacidad de un compuesto para aumentar o reducir la función y/o la expresión de IRAK, donde una función de IRAK puede comprender una actividad de la quinasa y/o una fijación de la proteína. Una modulación puede producirse in vitro o in vivo. La modulación, del modo aquí descrito, comprende la inhibición o la activación de una función de IRAK y/o la regulación por disminución o la regulación por aumento de la expresión de IRAK, de forma directa o indirecta. De manera preferente, un modulador activa una función de IRAK y/o regula por incremento la expresión de IRAK. De manera más preferente, un modulador activa o inhibe una función de IRAK y/o regula por incremento o por disminución la expresión de IRAK. De manera aún más preferente, un modulador inhibe una función de IRAK y/o regula por disminución la expresión de IRAK. La capacidad de un compuesto para inhibir la función de IRAK puede comprobarse en ensayos enzimáticos o en ensayos basados en células (por ejemplo la inhibición de la activación NF- $\kappa$ B estimulada por IL-1).

Con inhibidores de la función de IRAK pueden tratarse o prevenirse enfermedades o estados, inclusive enfermedades crónicas, de seres humanos o de otras especies. Estas enfermedades o estados comprenden (1) enfermedades inflamatorias o alérgicas, como por ejemplo anafilaxia sistémica y reacciones de hipersensibilidad, alergias a componentes activos, alergias a picaduras de insectos y alergias alimentarias, (2) enfermedades intestinales inflamatorias, como por ejemplo enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, ileítis y enteritis, (3) vaginitis, (4) psoriasis y dermatosis inflamatorias, como por ejemplo dermatitis, eccemas, dermatitis atópica, dermatitis de contacto alérgica y urticaria, (5) vasculitis, (6) espondiloartropatías, (7) esclerodermia, (8) asma y enfermedades alérgicas respiratorias como asma alérgico, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, enfermedades pulmonares por hipersensibilidad y similares, así como (9) enfermedades autoinmunes, como por ejemplo artritis (inclusive reumatoidea y psoriásica), lupus eritematoso sistémico, diabetes de tipo I, glomerulonefritis y similares, (10) rechazo en caso de un injerto (inclusive rechazo en caso de un aloinjerto y enfermedades de injerto contra huésped), (11) otras enfermedades en las cuales deben inhibirse enfermedades inflamatorias no deseadas, por ejemplo arteriosclerosis, miositis, trastornos neurológicos como ataque de apoplejía, lesiones por isquemia-reperusión, traumatismos craneoencefálicos abiertos, traumatismos craneoencefálicos cerrados, enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo enfermedad de Parkinson), esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, encefalitis, meningitis, osteoporosis, gota, hepatitis, nefritis, enfermedades de la vesícula biliar, sepsis, sarcoidosis, conjuntivitis, otitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sinusitis y síndrome de Behcet; (12) enfermedades proliferativas de células o enfermedades neoplásicas, como por ejemplo cáncer de mama, de piel, de próstata, del cuello uterino, de útero, cáncer de ovario, de testículos, de vejiga, de pulmón, de hígado, de laringe, de la cavidad bucal, de intestino o cáncer del tracto gastrointestinal (por ejemplo del esófago, estómago, páncreas), cáncer cerebral, cáncer tiroideo, leucemia o cáncer del sistema linfático, y enfermedades en las cuales cumplen un papel la angiogénesis y la neovascularización, (13) trastornos metabólicos que reaccionan de forma sensible frente a una inhibición de la emisión de señales de TNF o IL-1, como por ejemplo obesidad, diabetes de tipo II, síndrome metabólico, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hiperuricemia, hiperinsulinemia, caquexia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia, dislipidemia mixta e hipertrigliceridemia, trastornos alimenticios, como por ejemplo anorexia nerviosa y bulimia (14), enfermedades infecciosas, como por ejemplo bacteremia y shock séptico; (15) trastornos cardiovasculares, como por ejemplo insuficiencia cardíaca aguda, hipotonía, hipertonia, angina de pecho, infarto de miocardio, miocardiopatía, insuficiencia cardíaca congestiva, arteriosclerosis, enfermedades de las arterias coronarias, restenosis y estenosis vascular, así como (16) enfermedades y estados inmunes.

En una forma de ejecución, el presente procedimiento se orienta al tratamiento o la prevención de enfermedades o estados seleccionados de artritis reumatoidea, shock séptico, enfermedades intestinales inflamatorias, pérdida de la masa ósea, cáncer, trastornos de sensibilización dérmica, diabetes, obesidad, ataque cerebrovascular isquémico, lesiones por isquemia-reperusión, traumatismos craneoencefálicos, asma, enfermedades alérgicas, esclerosis múltiple y rechazo a un injerto.

En las solicitudes US 7,132,438 B2 o US 7,199,119 B2 se describen otros compuestos heterocíclicos como inhibidores de IRAK para combatir enfermedades inflamatorias.

5 Como compuestos de la fórmula I se entienden además los hidratos y solvatos de esos compuestos. Se revelan aquí también las formas ópticamente activas (estereoisómeros), sales, los enantiómeros, los racematos, los diastereómeros así como hidratos y solvatos de esos compuestos. Como solvatos de los compuestos se entienden adiciones de moléculas inertes de disolventes en los compuestos, las cuales se conforman debido a su atracción recíproca. Por ejemplo, los mono- o di-hidratos o los alcoholatos son solvatos.

La expresión "cantidad efectiva" significa la cantidad de un medicamento o de una sustancia farmacéutica que provoca una respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema, animal o ser humano, donde dicha respuesta es la pretendida o buscada por un médico o investigador.

10 Asimismo, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" hace referencia a una cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido esta cantidad, tiene como consecuencia lo siguiente:

un tratamiento terapéutico mejorado, cura, prevención o eliminación de una enfermedad, de un cuadro clínico, de un estado de la enfermedad, de una afección, de un trastorno o de efectos secundarios, así como también la disminución del avance de una enfermedad, de una afección o de un trastorno.

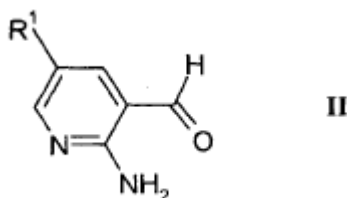
15 La denominación "cantidad terapéuticamente efectiva" comprende también las cantidades que son eficaces para mejorar el funcionamiento fisiológico normal.

Se revela aquí también la utilización de mezclas de los compuestos de la fórmula I, como por ejemplo mezclas de dos diastereómeros, por ejemplo en una proporción de 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 ó 1:1000.

De forma especialmente preferente se trata de mezclas de compuestos estereoisómeros.

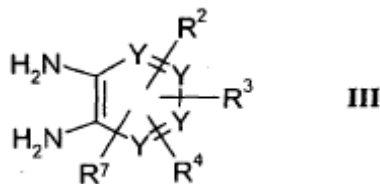
20 Se revelan aquí también los compuestos de la fórmula I y sus sales, así como un procedimiento para producir compuestos de la fórmula I, así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, caracterizado porque

a) un compuesto de la fórmula II



en donde R<sup>1</sup> representa lo indicado en la reivindicación 1,

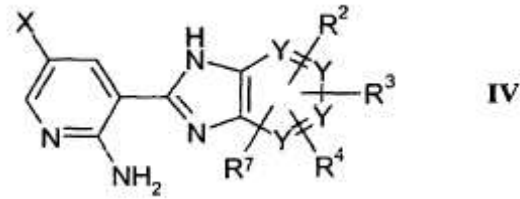
25 se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula III



en donde Y, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>7</sup> representan lo indicado en la reivindicación 1,

o

b) un compuesto de la fórmula IV



en donde Y, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>7</sup> representan lo indicado en la reivindicación 1, y X representa Br o I,

se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula V



5 en donde R<sup>1</sup> representa lo indicado en la reivindicación 1 y L representa un radical del ácido borónico o del éster de ácido borónico,

y/o una base o un ácido de la fórmula I es convertido en una de sus sales.

10 En cuanto a lo mencionado anteriormente y a lo subsiguiente, los radicales R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>7</sup> e Y poseen las representaciones indicadas en la fórmula I, a menos que se indique otra cosa de forma explícita. Para todos los radicales que se presentan de forma múltiple aplica que sus representaciones son independientes unas de otras.

Abreviaturas

Ac acetilo

BOC terc butoxicarbonilo

CBZ o Z benciloxicarbonilo

15 DCCI díciclohexilcarbodiimida

DMF dimetilformamida

EDCI N-etil-N,N'-(dimetilaminopropil)-carbodiimida

Et etilo

Fmoc 9-fluorenilmetoxicarbonilo

20 HOBt 1-hidroxibenzotriazol

Me metilo

Mtr 4-metoxi-2,3,6-trimetilfenil-sulfonilo

HONSu N-hidroxisuccinimida

OBut terc butil éster

25 Oct octanoilo

OMe metil éster

OEt etil éster

POA fenoxiacetilo

PPA ácido polifosfórico



TFA ácido trifluoroacético

Trt tritilo (trifenil metilo).

5 A representa alquilo, no ramificado (lineal) o ramificado, y posee 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de C. A, de forma preferente, representa metilo, además etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo sec. o terc, también pentilo, 1-, 2- ó 3- metilbutilo, 1,1-, 1,2- ó 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- ó 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- ó 3,3-dimetilbutilo, 1- ó 2-etilbutilo, 1-etilo- 1-metil-propilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- ó 1,2,2-trimetilpropilo, de forma aún más preferente por ejemplo trifluormetilo.

10 A, de forma especialmente preferente, representa alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C, preferentemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario, pentilo, hexilo, trifluormetilo, pentafluoretilo ó 1,1,1-trifluoretilo.

En A, también uno o dos grupos CH<sub>2</sub> pueden ser reemplazados por átomos de N, O o de S y/o por grupos -CH=CH. De este modo, A representa también, por ejemplo, 2-metoxi-etilo o 2-hidroxietilo.

A representa además alquilo cíclico, preferentemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

15 A, de forma preferente, representa además alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, en donde un grupo CH<sub>2</sub> puede ser reemplazado por un átomo de O y/o también 1-5 átomos de H pueden ser reemplazados por F.

20 Ar representa por ejemplo fenilo, o-, m- o p-tolilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-terc butilfenilo, o-, m- o p-trifluormetilfenilo, o-, m- o p-fluorfenilo, o-, m o p-bromofenilo, o-, m- o p-clorofenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-metilsulfonilfenilo, o-, m- o p-nitrofenilo, o-, m- o p-aminofenilo, o-, m- o p-metilaminofenilo, o-, m o p-dimetilaminofenilo, o-, m- o p-aminosulfonilfenilo, o-, m- o p-metilaminosulfonilfenilo, o-, m- o p-aminocarbonilfenilo, o-, m- o p-carboxifenilo, o-, m- o p-metoxycarbonilfenilo, o-, m- o p-etoxycarbonilfenilo, o-, m- o p-acetilfenilo, o-, m- o p-cianofenilo, o-, m- o p-acetaminofenilo, de forma aún más preferente 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluorfenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, p-yodofenilo, 4-fluor-3-clorofenilo, 2-fluor-4-bromofenilo, 2,5-difluor-4-bromofenilo o 2,5-dimetil-4-clorofenilo.

25 Ar, de forma preferente, representa fenilo no sustituido o mono-, di- o tri- sustituido por Hal y/o por NR<sup>5</sup>COA.

30 Het, más allá de otras sustituciones, representa, por ejemplo 2- ó 3-furilo, 2-ó 3-tienilo, 1-, 2- ó 3-pirrolilo 1-,2,4- ó 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4-ó 5-pirazolilo, 2-, 4- ó 5-oxazolilo, 3-, 4- ó 5-isoxazolilo, 2-, 4- ó 5-tiazolilo, 3-, 4- ó 5-isotiazolilo, 2-, 3- ó 4-piridilo, 2-, 4-, 5- ó 6-pirimidinilo, aún más preferentemente 1,2,3-triazol-1-, -4- ó -5-il, 1,2,4-triazol-1-, -3- ó 5-il, 1- ó 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- ó -5-il, 1,2,4-oxadiazol-3- ó -5-il, 1,3,4-tiadiazol-2- ó -5-il, 1,2,4-tiadiazol-3- ó -5-il, 1,2,3-tiadiazol-4- ó -5-il, 3- ó 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- ó 7-indolilo, 4- ó 5-isoindolilo, 1-, 2-, 4- ó 5-benzimidazolilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- ó 7-indazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- ó 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- ó 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- ó 7- benzisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- ó 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- ó 7-benzisotiazolilo, 4-, 5-, 6- ó 7-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- ó 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-ó 8-isoquinolilo, 3-, 4-,5-,6-,7- ó 8-quinolinilo, 2-, 4-,5-,6-,7- ó 8-quinazolinilo, 5- ó 6-quinoxalino 2-, 3-, 5-, 6-, 7- ó 8-2H-benzo-[1,4]oxazinilo, de forma más preferente 1,3-benzodioxol- 5-il, 1,4-benzodioxano-6-il, 2,1,3-benzotiadiazol-4- ó -5-il ó 2,1,3-benzoxadiazol-5-il.

Los radicales heterocíclicos pueden ser también parcial o completamente hidrogenados.

40 Het no sustituido puede representar también por tanto 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- ó -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- ó 5-furilo, tetrahidro-2- ó -3-furilo, 1,3-dioxolan-4-il, tetrahidro-2- ó -3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- ó -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- ó -5-pirrolilo, 1-, 2-ó 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2- ó -4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- ó -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3- ó -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- ó -4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-ó -6-piridilo, 1-, 2-, 3- ó 4-piperidinilo, 2-, 3- ó 4-morfolinilo, tetrahidro- 2-, -3- ó -4-pirano, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxan-2-, -4- ó -5-il, hexahidro-1-, -3- ó -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- ó -5-pirimidinilo, 1-, 2- ó 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- ó -8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- ó -8-isoquinolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8- 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, de forma aún más preferente 2,3-metilendioxfenilo, 3,4-metilendioxfenilo, 2,3-etilendioxfenilo, 3,4-etilendioxfenilo, 3,4-(difluormetilendioxi)-fenilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5- ó 6-il, 2,3-(2-oxo-metilendioxi)-fenil o también 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- o -7-il, de forma más preferente 2,3-dihidrobenzofuranilo ó 2,3-dihidro-2- oxo-furanilo.

50 Het representa además preferentemente un heterociclo mononuclear o binuclear, saturado, insaturado o aromático con 1 a 4 átomos de N, O y/o de S, el cual puede ser no sustituido o mono- a tri-sustituido por A, COOR<sup>5</sup> y/o =O (oxígeno de carbonilo).

Het, de manera especialmente preferente, representa piperidinilo, 4,5-dihidro-piridazinilo, piridilo, morfolinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, [1,3]oxazinano, tienilo, pirazolilo, tiazolilo, benzofuranilo, isoxazolilo, benzotienilo, 3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazinilo, pirrolilo, pirimidinilo, furanilo, imidazolilo, oxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazol, piridazinilo, pirazinilo, indolilo, isoindolilo, benzimidazolilo, indazolilo, quinolilo, 1,3-benzodioxolilo, tetrahidro-imidazolilo, tetrahidro-pirazolilo, oxazolidinilo o isoxazolidinilo no sustituido o mono- o di-sustituido por A, COOR<sup>5</sup> y/o =O (oxígeno de carbonilo).

Het<sup>1</sup> representa preferentemente un heterociclo saturado mononuclear con 1 a 2 átomos de N y/o de O que puede ser mono- o disustituido por A y/o =O (oxígeno de carbonilo).

Het<sup>1</sup>, de manera especialmente preferente, representa pirrolidinilo, tetrahidro-imidazolilo, tetrahidro-pirazolilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, oxazolidinilo o isoxazolidinilo no sustituido o mono- o di-sustituido por A y/o =O.

Más allá de otras sustituciones, R<sup>1</sup> representa un heterociclo mononuclear o binuclear, saturado, insaturado o aromático, con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, en donde el heterociclo posee las representaciones indicadas más arriba para Het.

R<sup>1</sup>, de manera preferente, representa un heterociclo mononuclear o binuclear, saturado, insaturado o aromático, con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, el cual puede ser no sustituido o mono- o di-sustituido por Hal, A, OR<sup>5</sup>, CN, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>COOR<sup>5</sup>, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>CON(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>CONR<sup>5</sup>[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Ar, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>CONR<sup>5</sup>[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>CO-Het, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Ar, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>OR<sup>5</sup> y/o [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>CONR<sup>5</sup>[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>.

R<sup>1</sup>, de manera especialmente preferente, representa pirazolilo, tiazolilo, tienilo, piridilo, benzofuranilo, isoxazolilo, benzotienilo, 3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazinilo, pirrolilo, pirimidinilo, furanilo, imidazolilo, oxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, indolilo, isoindolilo, benzimidazolilo, indazolilo, quinolilo o 1,3-benzodioxolilo no sustituido o mono- o di-sustituido por A, CH<sub>2</sub>COHet, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Het, CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Het, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub>, OA, Hal, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHA, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NA<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Ar, CH<sub>2</sub>CONA<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OA, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOH, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOA, CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NA<sub>2</sub>, CONH<sub>2</sub>, CONHA, CONA<sub>2</sub>, CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OA y/o CN.

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>7</sup>, de manera preferente, respectivamente de forma independiente uno con respecto a otro, representan H, Hal, A, OA, SO<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, S(O)<sub>m</sub>Het, CO-Ar, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Ar, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het, C(R<sup>5</sup>)(OR<sup>5</sup>)Ar, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>OR<sup>5</sup>, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>OAr, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>CON(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>COOR<sup>5</sup>, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>CONR<sup>5</sup>[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Ar, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>CONR<sup>5</sup>[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het o [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>NR<sup>5</sup>CO[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Ar, con la condición de que

a) cuando una Y representa N, R<sup>7</sup> se encuentra ausente;

b) cuando dos Y representan N, R<sup>4</sup> y R<sup>7</sup> se encuentran ausentes;

dos radicales contiguos,

seleccionados del grupo R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>7</sup>; representan juntos también OCH<sub>2</sub>O, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O, NHCONH, OCF<sub>2</sub>O, CH=N-NH o NH-N=CH.

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>7</sup>, de manera preferente, respectivamente de forma independiente uno con respecto a otro, representan H, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OA, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Het, Hal, A, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHA, SO<sub>2</sub>NA<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar, CH(OH)Ar, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHCO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar, COAr, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Het, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOH, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOA, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONHA, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONA<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>Het, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHA, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NA<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OAr o CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OA,

con la condición de que

a) cuando una Y representa N, R<sup>7</sup> se encuentra ausente;

b) cuando dos Y representan N, R<sup>4</sup> y R<sup>7</sup> se encuentran ausentes;

dos radicales contiguos,

seleccionados del grupo R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>7</sup>

representan juntos también OCH<sub>2</sub>O, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O, NHCONH, OCF<sub>2</sub>O, CH=N-NH o NH-N=CH,

Hal, de forma preferente, representa F, Cl o Br, pero también I, de forma especialmente preferente F o Cl.

Para la descripción en su totalidad aplica que todos los radicales que se presentan repetidas veces pueden ser iguales o distintos, es decir que son independientes unos de otros. Los compuestos de la fórmula I pueden poseer uno o varios centros quirales y, por tanto, pueden presentarse en diferentes formas estereoisómeras. La fórmula I comprende todas estas formas.

5 A este respecto, son objeto de la presente descripción en particular aquellos compuestos de la fórmula I, en los cuales al menos uno de los radicales mencionados posee la representación preferente, indicada anteriormente. Algunos grupos preferentes de compuestos pueden ser expresados a través de las siguientes subfórmulas la a lj correspondientes a la fórmula I, en donde los radicales que no se encuentran indicados en detalle poseen el significado indicado en la fórmula I,

10 en donde, sin embargo,

en la R<sup>1</sup> representa un heterociclo mononuclear o binuclear, saturado, insaturado o aromático, con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, el cual puede ser no sustituido o mono- o di-sustituido por Hal, A, OR<sup>5</sup>, CN, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>COOR<sup>5</sup>, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>CON(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>CONR<sup>5</sup>[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Ar, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>CONR<sup>5</sup>[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>CO-Het, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Ar [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>OR<sup>5</sup> y/o [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>CONR<sup>5</sup>[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>;

15 en lb R<sup>1</sup> representa pirazolilo, tiazolilo, tienilo, piridilo, benzofuranilo, isoxazolilo, benzotienilo, 3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazinilo, pirrolilo, pirimidinilo, furanilo, imidazolilo, oxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, indolilo, isoindolilo, benzimidazolilo, indazolilo, quinolilo o 1,3-benzodioxolilo no sustituido o mono- o di- sustituido por A, CH<sub>2</sub>COHet, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Het, CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Het, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub>, OA, Hal, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHA, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NA<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Ar, CH<sub>2</sub>CONA<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OA, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOH, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOA, CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NA<sub>2</sub>, CONH<sub>2</sub>, CONHA, CONA<sub>2</sub>, CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OA y/o CN;

20 en lc R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>7</sup>, respectivamente de forma independiente uno con respecto a otro, representan H, Hal, A, OA, SO<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, S(O)<sub>m</sub>Het, CO-Ar, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Ar, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het, C(R<sup>5</sup>)(OR<sup>5</sup>)Ar, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>OR<sup>5</sup>, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>OAr, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>CON(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>COOR<sup>5</sup>, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>CONR<sup>5</sup>[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Ar, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>CONR<sup>5</sup>[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het oder [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>NR<sup>5</sup>CO[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Ar

25 con la condición de que

a) cuando una Y representa N, R<sup>7</sup> se encuentra ausente;

b) cuando dos Y representan N, R<sup>4</sup> y R<sup>7</sup> se encuentran ausentes;

dos radicales contiguos,

seleccionados del grupo R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>7</sup>

30 representan juntos también OCH<sub>2</sub>O, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O, NHCONH, OCF<sub>2</sub>O, CH=N-NH o NH-N=CH;

en ld R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>7</sup>, respectivamente de forma independiente uno con respecto a otro, representan H, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OA, Het, Hal, A, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHA, SO<sub>2</sub>NA<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Het, CH(OH)Ar, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHCO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar, COAr, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Het, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOH, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOA, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONHA, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONA<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>Het, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHA, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NA<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OAr o CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OA

35 con la condición de que

a) cuando una Y representa N, R<sup>7</sup> se encuentra ausente;

b) cuando dos Y representan N, R<sup>4</sup> y R<sup>7</sup> se encuentran ausentes;

dos radicales contiguos,

seleccionados del grupo R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>7</sup>

40 representan juntos también OCH<sub>2</sub>O, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O, NHCONH, OCF<sub>2</sub>O, CH=N-NH o NH-N=CH;

en le A representa alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, en donde 1-5 átomos de H pueden ser reemplazados por F y/o en donde un grupo CH<sub>2</sub> puede ser reemplazado por O;

en lf Ar representa fenilo no sustituido o mono-, di- o tri- sustituido por Hal y/o por NR<sup>5</sup>COA;

en Ig Het representa un heterociclo mononuclear o binuclear, saturado, insaturado o aromático con 1 a 4 átomos de N, O y/o de S, el cual puede ser no sustituido o mono- a tri-sustituido por A, COOR<sup>5</sup> y/o =O (oxígeno de carbonilo);

5 en Ih Het representa piperidinilo, 4,5-dihidro-piridazinilo, piridilo, morfolinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, [1,3]oxazinanilo, tienilo, pirazolilo, tiazolilo, benzofuranilo, isoxazolilo, benzotienilo, 3,4-dihidro-2H no sustituido o mono- o di-sustituido por A, COOR<sup>5</sup> y/o =O (oxígeno de carbonilo);

en li Het<sup>1</sup> representa pirrolidinilo, tetrahidro-imidazolilo, tetrahidro-pirazolilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, oxazolidinilo o isoxazolidinilo no sustituido o mono- o di-sustituido por A y/o =O;

10 en lj R<sup>1</sup> representa un heterociclo mononuclear o binuclear, saturado, insaturado o aromático, con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, el cual puede ser no sustituido o mono- o di-sustituido por Hal, A, OR<sup>5</sup>, CN, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]NCOOR<sup>5</sup>, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>CON(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>CONR<sup>5</sup>[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Ar, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>CONR<sup>5</sup>[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>CO-Het, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Ar, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>OR<sup>5</sup> y/o [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>CONR<sup>5</sup>[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>,

Y, independientemente unos de otros, representan N o C, donde como máximo dos Y pueden representar N,

15 R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>7</sup>, respectivamente de forma independiente uno con respecto a otro, representan H, Hal, A, OA, SO<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, S(O)<sub>m</sub>Het, CO-Ar, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Ar, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het, C(R<sup>5</sup>)(OR<sup>5</sup>)Ar, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>OR<sup>5</sup>, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>OAr, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>CON(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>COOR<sup>5</sup>, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>CONR<sup>5</sup>[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Ar, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>CONR<sup>5</sup>[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het o [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>NR<sup>5</sup>CO[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Ar

con la condición de que

a) cuando una Y representa N, R<sup>7</sup> se encuentra ausente;

b) cuando dos Y representan N, R<sup>4</sup> y R<sup>7</sup> se encuentran ausentes;

20 dos radicales contiguos,

seleccionados del grupo R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>7</sup>; representan juntos también OCH<sub>2</sub>O, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O, NHCONH, OCF<sub>2</sub>O, CH=N-NH o NH-N=CH,

R<sup>5</sup> representa A o H,

25 A representa alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, en donde 1-5 átomos de H pueden ser reemplazados por F y/o en donde un grupo CH<sub>2</sub> puede ser reemplazado por O,

Ar representa fenilo no sustituido o mono-, di- o tri- sustituido por Hal y/o por NR<sup>5</sup>COA,

Het representa un heterociclo mononuclear o binuclear, saturado, insaturado o aromático con 1 a 4 átomos de N, O y/o de S, el cual puede ser no sustituido o mono- a tri-sustituido por A, COOR<sup>5</sup> y/o =O (oxígeno de carbonilo),

Hal representa F, Cl, Br o I,

30 m representa 0, 1 ó 2,

n representa 0, 1, 2, 3 ó 4,

así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción.

35 Los compuestos de la fórmula I y también las sustancias iniciales para su preparación se producen por lo general de acuerdo con métodos conocidos, tal como se describe en la bibliografía (por ejemplo en las publicaciones fundamentales, tal como en Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) y mediante condiciones de reacción que son conocidas y apropiadas para las reacciones mencionadas. Pueden aplicarse además otras variantes conocidas que no se encuentran descritas aquí de forma detallada.

40 De forma preferente, los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula III.

Los compuestos iniciales de las fórmulas II y III son por lo general conocidos. Si se trata de compuestos nuevos, sin embargo, éstos pueden ser producidos de acuerdo con métodos conocidos.

La reacción se efectúa en un disolvente inerte y por lo general tiene lugar en presencia de  $\text{NaHSO}_3/\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ .

5 El tiempo de reacción, según las condiciones que se aplican, se ubica entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción entre unos  $-15^\circ$  y  $150^\circ$ , normalmente entre  $10^\circ$  y  $100^\circ$  y de forma especialmente preferente entre  $15^\circ$  y  $80^\circ$  C.

10 Como disolventes inertes son adecuados por ejemplo hidrocarburos como hexano, petroleter, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o terc.-butanol; éter como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éter glicólico como etilenglicol monometil eter o monoetil eter (metilglicol o etilglicol), 1,2- dimetoxietano (diglima); cetonas como acetona o butanona; amidas como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos como acetonitrilo; sulfóxidos como dimetilsulfóxido (DMSO); sulfuro de carbono; ácidos carboxílicos como ácido fórmico o ácido acético; nitroderivados como nitrometano o nitrobenzono; ésteres como acetato de etilo o mezclas de los disolventes mencionados.

15 El DMF se considera como especialmente preferente.

De forma preferente, los compuestos de la fórmula I se obtienen además al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IV con un compuesto de la fórmula V.

La reacción se efectúa bajo condiciones como las conocidas por el experto para una reacción de Suzuki.

20 Los compuestos iniciales de las fórmulas IV y V son por lo general conocidos. Si se trata de compuestos nuevos, sin embargo, éstos pueden ser producidos de acuerdo con métodos conocidos.

En los compuestos de la fórmula V, de manera preferente, L representa



25 La reacción se efectúa bajo las condiciones estándar de un acoplamiento de Suzuki. El tiempo de reacción, según las condiciones que se aplican, se ubica entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción entre unos  $-30^\circ$  y  $140^\circ$ , normalmente entre  $20^\circ$  y  $150^\circ$  y en especial entre unos  $60^\circ$  y unos  $130^\circ$ .

30 Como disolventes inertes son adecuados por ejemplo los hidrocarburos como hexano, petroleter, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o terc-butanol; éter como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éter glicólico como etilenglicol monometil eter o monoetil eter (metilglicol o etilglicol), 1,2- dimetoxietano (diglima); cetonas como acetona o butanona; amidas como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos como acetonitrilo; sulfóxidos como dimetilsulfóxido (DMSO); sulfuro de carbono; ácidos carboxílicos como ácido fórmico o ácido acético; nitroderivados como nitrometano o nitrobenzono; ésteres como acetato de etilo o mezclas de los disolventes mencionados.

El DMF se considera como especialmente preferente.

35 Es posible además, de forma convencional, alquilar grupos aminos libres con un cloruro o un anhídrido de ácido o con un halogenuro de alquilo no sustituido o sustituido, de forma adecuada en un disolvente inerte como diclorometano o THF y/o en presencia de una base como trietilamina o piridina a temperaturas de entre  $-60$  y  $+30^\circ$ .

#### Sales farmacéuticas y otras formas

40 Los compuestos acordes a la invención mencionados pueden utilizarse en su forma no salina definitiva. Por otra parte, la presente invención comprende también la utilización de estos compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables que pueden ser derivadas de diferentes ácidos y bases orgánicos e inorgánicos, de acuerdo con procedimientos especializados conocidos. Las formas de sal farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I, en su mayor parte, se producen de modo convencional. Siempre que el compuesto de la fórmula I contenga un grupo de ácido carboxílico, una de sus sales adecuadas puede formarse al hacer reaccionar

el compuesto con una base adecuada para formar una sal de adición básica correspondiente. Las bases de esta clase son, por ejemplo, los hidróxidos de metales alcalinos, entre ellos el hidróxido de potasio, hidróxido de sodio y el hidróxido de litio; hidróxidos de metales de tierra alcalina como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcoholatos de metales alcalinos, por ejemplo etanolato de potasio y propanolato de sodio; así como diferentes bases orgánicas como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Se consideran igualmente las sales de aluminio de los compuestos de la fórmula I. En el caso de determinados compuestos de la fórmula I, las sales de adición ácida pueden formarse debido a que estos compuestos son tratados con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo haluros de hidrógeno como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno, otros ácidos minerales y sus sales correspondientes, como sulfato, nitrato o fosfato y similares, así como alquilsulfonatos y monoarilsulfonatos, como etanosulfonato, toluenosulfonato y benzenosulfonato, así como otros ácidos orgánicos y sus sales correspondientes, como acetato, trifluoracetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. Conforme a ello, entre las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I figuran las siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, benzenosulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrógeno fosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, galacterato (del ácido múcico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxi-etanosulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrogenofosfato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, lo cual sin embargo no debe considerarse de forma restrictiva.

Asimismo, entre las sales base de los compuestos acordes a la invención figuran las sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro(III), hierro(II), litio, magnesio-, manganeso(III)-, manganeso(II), potasio, sodio y cinc, lo cual sin embargo no debe considerarse de forma restrictiva. Con relación a las sales mencionadas arriba, se consideran preferentes las sales de amonio; las sales de metales alcalinos sodio y potasio, así como las sales de metales de tierra alcalina calcio y magnesio. Entre las sales de los compuestos de la fórmula I, derivadas de bases orgánicas no tóxicas, farmacéuticamente aceptables, figuran sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, entre éstas también aminas sustituidas de forma natural, aminas cíclicas, así como resinas básicas de intercambio iónico, por ejemplo arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina (benzatina), diciohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, iso-propilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purina, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, así como tris-(hidroximetil)-metilamina (trometamina), lo cual sin embargo no debe considerarse de forma restrictiva.

Los compuestos de la presente invención que poseen grupos básicos que contienen nitrógeno pueden ser cuaternizados a través de medios como (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) halogenuros de alquilo, por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de metilo, de etilo, de isopropilo y de butilo terciario; Di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alquil sulfatos, por ejemplo sulfato de dimetilo, de dietilo y de diamilo; (C<sub>10</sub>-C<sub>18</sub>)halogenuros de alquilo, por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; así como (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)halogenuros de alquilo, por ejemplo cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Mediante sales de este tipo pueden prepararse tanto compuestos acordes a la invención solubles en agua como solubles en aceite.

Con relación a las sales farmacéuticas mencionadas anteriormente, se consideran preferentes el acetato, tfluoracetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, hidrocloreuro, hidrobromuro, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sodio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilato y trometamina, lo cual sin embargo no debe considerarse de forma restrictiva.

Las sales de adición ácida de compuestos básicos de la fórmula I se producen debido a que la forma base libre es puesta en contacto con una cantidad suficiente del ácido deseado, de manera que la sal se presenta del modo tradicional. La base libre puede ser regenerada al poner en contacto la forma de sal con una base, aislando la base libre del modo tradicional. Las formas de base libres se diferencian en cierto modo de sus formas de sal correspondientes con respecto a determinadas propiedades físicas, como la solubilidad en disolventes polares; no obstante, dentro del marco de la presente invención, las sales corresponden a sus respectivas formas de base libres.

Tal como se ha indicado, las sales de adición básica de los compuestos de la fórmula I, farmacéuticamente aceptables, se forman con metales o aminas como metales alcalinos y metales de tierra alcalina o con aminas orgánicas. El sodio, potasio, magnesio y calcio se consideran metales preferentes. Como aminas orgánicas preferentes se consideran la N,N'-dibenziletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

Las sales de adición básica de compuestos ácidos acordes a la invención se producen debido a que la forma del ácido libre se pone en contacto con una cantidad suficiente de la base deseada, de manera que la sal se presenta del modo tradicional. El ácido libre puede ser regenerado al poner en contacto la forma de la sal con un ácido, aislando el ácido libre del modo tradicional. Las formas de ácidos libres se diferencian en cierto modo de sus formas de sal correspondientes con respecto a determinadas propiedades físicas, como la solubilidad en disolventes polares; no obstante, dentro del marco de la presente invención, las sales corresponden a sus respectivas formas de ácidos libres.

Si un compuesto acorde a la invención contiene más de un grupo que puede formar sales farmacéuticamente aceptables de esta clase, entonces la invención comprende también sales múltiples. Entre las formas de sales múltiples típicas figuran por ejemplo el bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, sal disódica, y trihidrocloruro, lo cual sin embargo no debe considerarse de forma restrictiva.

Con respecto a lo mencionado anteriormente, puede observarse que, dentro de este contexto, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" debe entenderse como una sustancia activa que contiene un compuesto de la fórmula I en forma de una de sus sales, en particular cuando esta forma de sal, en comparación con la forma libre de la sustancia activa o de otra forma de sal de la sustancia activa, utilizada anteriormente, proporciona a la sustancia activa propiedades farmacocinéticas mejoradas. La forma de sal farmacéuticamente aceptable del componente activo puede también otorgar a este componente activo en primer lugar una propiedad farmacocinética deseada de la que antes no disponía, e incluso puede influenciar positivamente la farmacodinámica de este componente activo con respecto a su efectividad terapéutica en el organismo.

Además, son objeto de la presente descripción los medicamentos que contienen al menos un compuesto de la fórmula I y/o sus sales, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, así como eventualmente vehículos y/o adyuvantes.

Las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosis que contienen una cantidad predeterminada de componente activo por unidad de dosis. A modo de ejemplo, una unidad de esta clase puede contener de 0,5 mg a 1 g, preferentemente de 1 mg a 700 mg, y de forma especialmente preferente de 5 mg a 100 mg de un compuesto acorde a la invención, según el estado de la enfermedad tratada, la vía de administración y la edad, peso y estado del paciente; o las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse en forma de unidades de dosis que contengan una cantidad predeterminada de componente activo por unidad de dosis. Se consideran formulaciones de unidades de dosis preferentes aquellas que, tal como se indicó anteriormente, contienen una dosis diaria o una dosis fraccionada, o una fracción correspondiente, de un componente activo. Las formulaciones farmacéuticas de este tipo, asimismo, pueden ser producidas mediante un procedimiento conocido de forma general en el área farmacéutica.

Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para ser administradas por cualquier vía apropiada, por ejemplo por vía oral (inclusive bucal o sublingual), rectal, nasal, local (inclusive bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (inclusive subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Las formulaciones de esta clase pueden producirse mediante todos los procedimientos conocidos en el área farmacéutica, por ejemplo reuniendo el componente activo con el o los vehículos o adyuvantes.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para ser administradas por vía oral pueden presentarse como unidades separadas, por ejemplo como cápsulas o comprimidos; polvo o granulados; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas o cremas comestibles; emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

De este modo, en el caso de una administración por vía oral, por ejemplo en forma de un comprimido o una cápsula, los componentes de la sustancia activa pueden combinarse con un vehículo inerte oral, no tóxico y farmacéuticamente aceptable, como por ejemplo etanol, glicerina, agua, entre otros. Los polvos se preparan triturando el compuesto hasta lograr un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un vehículo farmacéutico triturado de forma similar, por ejemplo con un hidrato de carbono comestible, como por ejemplo almidón o manitol. Eventualmente pueden agregarse también aromatizantes, conservantes, dispersantes y colorantes.

Las cápsulas se preparan realizando una mezcla en polvo tal como se describió más arriba y llenando con ella cápsulas de gelatina moldeada. Antes del proceso de llenado, a la mezcla en polvo se pueden agregar deslizantes y lubricantes, como por ejemplo ácido silícico, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida. En caso necesario, puede añadirse también un agente disgregante o un agente solubilizante, como por ejemplo agar-agar, carbonato de calcio o carbonato sódico, para mejorar la disponibilidad del medicamento después de ingerir la cápsula.

Además, en caso de que sea necesario o si así se lo desea, pueden incorporarse a la mezcla también agentes aglutinantes, lubricantes, disgregantes o colorantes. Entre los aglutinantes adecuados figuran el almidón, gelatina,

azúcares naturales, como por ejemplo glucosa o beta lactosa, edulcorantes a base de maíz, gomas naturales y sintéticas, como por ejemplo goma arábica, goma tragacanto o alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, entre otros. Entre los lubricantes utilizados en estas formas de dosis figuran el oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico, entre otros. Entre los agentes disgregantes, de forma no restrictiva, figuran el almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, xantano, entre otros. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando, granulando o comprimiendo en seco una mezcla en polvo, añadiendo un lubricante y un agente disgregante y comprimiendo todo. Una mezcla en polvo se prepara mezclando de forma adecuada un compuesto triturado con un diluyente o con una base, tal como se describió anteriormente y, eventualmente, con un aglutinante, como por ejemplo carboximetilcelulosa, con un alginato, gelatina o polivinil pirrolidón, con un retardador de disolución, como por ejemplo parafina, con un acelerador de resorción, como por ejemplo una sal cuaternaria y/o un agente de absorción, como por ejemplo bentonita, caolinita o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo puede ser granulada por ejemplo humedeciendo un aglutinante, como por ejemplo jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones a base de celulosa o materiales de polímeros, y prensándola a través de un tamiz. De forma alternativa con respecto a la granulación, la mezcla en polvo puede ser procesada por una pastilladora, donde se producen grumos conformados de forma irregular que se rompen en gránulos. Los gránulos pueden ser lubricados agregando ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral para impedir que se adhieran a los moldes de los comprimidos. La mezcla lubricada es entonces prensada para formar los comprimidos. Los compuestos acordes a la invención pueden ser combinados también con un vehículo inerte de flujo libre y ser entonces prensados directamente para formar comprimidos sin la realización del paso de granulación o de compresión en seco. Puede estar presente una capa protectora transparente u opaca, compuesta por un sellado de goma laca, una capa de azúcar o de material de polímeros y una capa de brillo de cera. A estos recubrimientos se les puede agregar colorantes para poder diferenciar entre unidades de dosis diferentes.

Los líquidos orales, como por ejemplo soluciones, jarabes y elixires, pueden prepararse en forma de unidades de dosis, de manera que una cantidad indicada comprenda una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes pueden prepararse disolviendo el compuesto en una solución acuosa con un sabor adecuado, mientras que los elixires se preparan utilizando un vehículo (excipiente) alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden ser formuladas a través de la dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. Eventualmente pueden agregarse agentes solubilizantes y emulsionantes, como por ejemplo, entre otros, alcoholes isoestearílicos etoxilados y sorbitoléter de polioxietileno, conservantes, aditivos saborizantes, como por ejemplo aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina, u otros edulcorantes artificiales.

Las formulaciones de las unidades de dosis para administración por vía oral, eventualmente, pueden incluirse en microcápsulas. Las formulaciones pueden prepararse de manera que la liberación se prolongue o se retarde, por ejemplo a través del recubrimiento o la inclusión del material particulado en polímeros, cera, entre otros.

Los compuestos de la fórmula I, así como las sales, tautómeros y estereoisómeros de los mismos pueden ser administrados también en forma de sistemas de suministro de liposomas, como por ejemplo vesículas unilamerales pequeñas, vesículas unilamerales grandes y vesículas multilamerales. Los liposomas pueden formarse a partir de diferentes fosfolípidos, como por ejemplo colesterol, estearilamina o fosfatidilcolina.

Los compuestos de la fórmula I, así como las sales, tautómeros y estereoisómeros de los mismos pueden administrarse también utilizando anticuerpos monoclonales como portadores individuales, a los que pueden acoplarse las moléculas del compuesto. Los compuestos también pueden acoplarse a polímeros solubles como vehículos dirigidos a una diana determinada. Los polímeros de este tipo pueden comprender polivinil pirrolidón, copolímero de pirano, polihidroxi propil metacrilamida fenol, polihidroxi etil aspartamida fenol o polietilenglicol polilisina, sustituido con radicales de palmitoil. Asimismo, los compuestos pueden acoplarse a una clase de polímeros biológicamente degradables que son adecuados para lograr una liberación controlada de una sustancia medicinal, por ejemplo ácidos polilácticos, poli epsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poli-orto-éster, poliacetal, poli dihidroxipirano, policianoacrilato y copolímeros en bloque reticulados transversalmente o anfipáticos de hidrogeles.

Las formulaciones adaptadas para una administración transdérmica pueden presentarse como emplastos individuales para un contacto prolongado y próximo con la epidermis del receptor. De este manera, a modo de ejemplo, el componente activo puede administrarse desde el emplasto mediante iontoforesis, tal como se describe de modo general en Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).

Los compuestos farmacéuticos adaptados para ser administrados por vía tópica pueden ser formulados como pomadas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, sprays, aerosoles o aceites.

Para tratamientos del ojo o de otros tejidos, por ejemplo de la boca y de la piel, las formulaciones se aplican preferentemente como cremas o pomadas tópicas. En el caso de la formulación de una pomada, el componente activo puede ser empleado con una base de crema parafínica o que pueda mezclarse con agua. De forma alternativa, el componente activo puede ser formulado para formar una crema con una base de crema de agua en aceite o una base de aceite en agua.



Entre las formulaciones farmacéuticas adaptadas para una aplicación tópica en el ojo figuran las gotas oftálmicas, donde el componente activo se encuentra disuelto o suspendido en un vehículo adecuado, en especial en un disolvente acuoso.

5 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para una aplicación tópica en la boca comprenden pastillas, comprimidos para chupar y enjuagues bucales.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para ser administradas por vía rectal pueden presentarse en forma de supositorios o de lavativas.

10 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para ser administradas por vía nasal, en las cuales la sustancia portadora es una sustancia sólida, contienen un polvo grueso con un tamaño de las partículas dentro del rango de 20-500 micrómetros que se administra del mismo modo en el que se utiliza el rapé, es decir, a través de una inhalación rápida a través de las vías nasales desde un contenedor con el polvo que se sostiene de forma próxima a las vías nasales. Las formulaciones adaptadas para ser administradas como espray nasal o gotas para la nariz, con un líquido como sustancia portadora, comprenden soluciones de componente activo en agua o aceite.

15 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para ser administradas a través de inhalación comprenden polvos de partículas finas o niebla que pueden ser producidas mediante diferentes clases de dosificadores que se encuentran bajo presión, con aerosoles, nebulizadores o insufladores.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para ser administradas por vía vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en forma de espray.

20 Entre las formulaciones farmacéuticas adaptadas para ser administradas por vía parenteral figuran las soluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas que contienen antioxidantes, tampones químicos, bacteriostatos y solutos, a través de las cuales la formulación se realiza isotónicamente con la sangre del receptor a ser tratado; así como suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden contener agentes de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden presentarse en dosis individuales o en envases para varias dosis, por ejemplo en ampollas y frascos sellados, y pueden almacenarse en un estado deshidratado por congelación (liofilizado), de manera que sólo se requiera el agregado del líquido portador estéril, por ejemplo agua, a los fines de una inyección, inmediatamente antes de la utilización. Las soluciones para inyección y las suspensiones preparadas de acuerdo con una receta pueden prepararse en base a polvos estériles, granulados y comprimidos.

30 Se entiende que las formulaciones, junto con los componentes especialmente mencionados más arriba, pueden contener otros agentes utilizados habitualmente en esta área especializada, relativos a la respectiva clase de la formulación; de este modo, por ejemplo, las formulaciones adaptadas para ser administradas por vía oral pueden contener sustancias saborizantes.

35 Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I depende de una serie de factores, inclusive por ejemplo de la edad y peso del animal, del estado exacto de la enfermedad que requiere el tratamiento, así como de su gravedad, del estado de la formulación, así como de la vía de administración y, por último, es determinada por el médico o veterinario que se encuentra a cargo del tratamiento. No obstante, por lo general, una cantidad efectiva de un compuesto acorde a la invención, para el tratamiento de crecimiento neoplástico, por ejemplo en el caso de carcinoma de intestino grueso o de pecho, se ubica dentro del rango de 0,1 a 100 mg/kg del peso corporal del receptor (del mamífero) por día y, de forma típica, dentro del rango de 1 a 10 mg/kg del peso corporal por día. De este modo, en el caso de un mamífero adulto con un peso de 70 kg, la cantidad efectiva por día sería por lo general de entre 70 y 700 mg, donde esa cantidad puede ser administrada como dosis individual por día o, del modo más habitual, en una serie de dosis fraccionadas (por ejemplo dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de manera que la cantidad diaria total de la dosis es la misma. Una cantidad efectiva de una sal o solvato, o de un derivado fisiológicamente funcional de éstos, puede determinarse por sí misma como parte de la cantidad efectiva del compuesto acorde a la invención. Puede suponerse que son adecuadas dosis similares para el tratamiento de los otros estados de la enfermedad, mencionados anteriormente.

45 Además, son objeto de la presente descripción los medicamentos que contienen al menos un compuesto de la fórmula I, y/o sus sales y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, y al menos otro componente activo del medicamento.

Es objeto de la presente descripción también un conjunto (kit) compuesto por envolturas separadas de

50 (a) una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I y/o de sus sales y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción,

y

(b) una cantidad efectiva de otro componente activo del medicamento.

5 El conjunto comprende recipientes adecuados, como cajas o cajas de cartón, botellas individuales, bolsas o ampollas. El conjunto puede por ejemplo comprender ampollas separadas en las cuales respectivamente se encuentra presente, disuelta o de forma liofilizada, una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I y/o sus sales y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, y una cantidad efectiva de otro componente activo del medicamento.

#### UTILIZACIÓN

Los presentes compuestos son adecuados como sustancias farmacéuticamente activas para mamíferos, en especial para los seres humanos, en el tratamiento y el control de enfermedades cancerosas.

10 La presente descripción comprende la utilización de los compuestos de la fórmula I y/o de sus sales, tautómeros y estereoisómeros fisiológicamente aceptables, para preparar un medicamento para el tratamiento o la prevención del cáncer. Los carcinomas considerados especialmente para el tratamiento pertenecen al grupo del carcinoma cerebral, carcinoma del tracto urogenital, carcinoma del sistema linfático, carcinoma de estómago, carcinoma de laringe y carcinoma pulmonar o cáncer intestinal. Otro grupo de formas de cáncer consideradas son la leucemia monocítica, adenocarcinoma pulmonar, carcinoma pulmonar microcelular, carcinoma pancreático, glioblastoma y carcinoma de pecho.

15 Se encuentra comprendida también la utilización de los compuestos de la fórmula I y/o de sus sales, tautómeros y estereoisómeros fisiológicamente aceptables, para preparar un medicamento para el tratamiento y/o para combatir una enfermedad condicionada por tumores en un mamífero, donde, conforme a este procedimiento, a un mamífero enfermo que necesita un tratamiento de esta clase se le administra una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto acorde a la invención. La cantidad terapéutica depende de la respectiva enfermedad y puede ser determinada por el experto sin realizar una gran inversión.

La utilización se considera especialmente preferente para el tratamiento de una enfermedad, donde la enfermedad se trata de un tumor sólido.

25 De forma preferente, el tumor sólido se selecciona del grupo de los tumores del epitelio escamoso, de la vejiga, del estómago, de los riñones, de cabeza y cuello, del esófago, del cuello uterino, de la glándula tiroidea, del intestino, del hígado, del cerebro, de la próstata, del tracto urogenital, del sistema linfático, del estómago, de la laringe y/o del pulmón.

30 De forma aún más preferente, el tumor se selecciona del grupo conformado por el adenocarcinoma pulmonar, carcinoma pulmonar microcelular, cáncer de páncreas, glioblastoma, carcinoma de colon y carcinoma de pecho.

Aún más preferente se considera la utilización para el tratamiento de un tumor del sistema sanguíneo e inmune, preferentemente para el tratamiento de un tumor seleccionado del grupo de las leucemias mieloides agudas, de la leucemia mieloide crónica, de la leucemia linfática aguda y/o de la leucemia linfática crónica.

35 Además, es objeto de la presente descripción la utilización de los compuestos descritos para el tratamiento de patologías óseas, donde la patología ósea proviene del grupo del osteosarcoma, osteoartritis y raquitismo.

Los compuestos de la fórmula I pueden administrarse también junto con agentes terapéuticos bien conocidos que se seleccionan para la afección a ser tratada en base a su respectiva idoneidad.

40 Los presentes compuestos son adecuados también para ser combinados con agentes anticancerígenos conocidos. Entre estos agentes anticancerígenos conocidos figuran los siguientes: moduladores de receptor de estrógeno, moduladores de receptor de andrógeno, moduladores de receptor de retinoide, agentes citotóxicos, agentes antiproliferativos, inhibidores de proteína prenil transferasa, inhibidores de HMG-CoA reductasa, inhibidores de VIH proteasa, inhibidores de transcriptasa reversa, así como otros inhibidores de angiogénesis. Los presentes compuestos son adecuados en particular para un empleo junto con radioterapia.

45 El término "moduladores de receptor de estrógeno" hace referencia a compuestos que interfieren en la unión de estrógeno con el receptor o que lo inhiben, independientemente de cómo esto suceda. Entre los moduladores de receptor de estrógeno figuran, por ejemplo, tamoxifeno, raloxifeno, idoxifeno, LY353381, LY 117081, toremifeno, fulvestrant, 4- [7- (2,2- dimetil- -1- oxopropoxi- 4- metil- 2- [4- [-2, (1- piperidinil) etoxi]fenil]-2H-1-benzopirano-3 il] fenil-2,2- dimetilpropanoato, 4, 4'-dihidroxibenzofenona- 2,4- dinitrofenilhidrazona y SH646, lo cual sin embargo no debe considerarse de forma restrictiva.

El término "moduladores de receptor de andrógeno" hace referencia a compuestos que interfieren en la unión de estrógeno con el receptor o que lo inhiben, independientemente de cómo esto suceda. Entre los moduladores de receptor de andrógeno figuran, por ejemplo, finasterida y otros 5  $\alpha$ -inhibidores de reductasa, nilutamida, flutamida, bicalutamida, liarozol y acetato de abiraterona.

- 5 El término "moduladores de receptor de retinoide" hace referencia a compuestos que interfieren en la unión de retinoides con el receptor o que lo inhiben, independientemente de cómo esto suceda. Entre los moduladores de receptor de retinoide de esta clase figuran, por ejemplo, bexaroteno, tretinoína, 13- cis- ácido retinoico, 9- cis- ácido retinoico,  $\alpha$ - difluorometilornitina, ILX23-7553, trans- N-(4'- hidroxifenil)retinamida y N-4-carboxifenilretinamida.

- 10 El término "agentes citotóxicos" hace referencia a compuestos que, en primer lugar, a través de un efecto directo sobre la función celular, conducen a la muerte de la célula, o a compuestos que inhiben la meiosis de la célula o interfieren en la misma; entre éstos figuran agentes alquilantes, factores de necrosis tumoral, agentes intercalantes, inhibidores de microtúbulos e inhibidores de topoisomerasa.

- 15 Entre los agentes citotóxicos figuran por ejemplo la tirapazimina, sertenef, cachectina, ifosfamida, tasonermina, lonidamina, carboplatina, altretamina, prednimustina, dibromodulcito, ranimustina, fotemustina, nedaplatina, oxaliplatina, temozolomida, heptaplatina, estramustina, tosilato de improsulfano, trofosfamida, nimustina, cloruro de dibrospidio, pumitepa, lobaplatina, satraplatina, profiromicina, cisplatina, irofulveno, dexifosfamida, cis- dicloruro de amina (2-metilpridina) platina, bencilguanina, glufosfamida, GPX100, (trans, trans, trans)- bis- mu- (hexano-1,6, 6- diamina)- mu-[diamina- platina(II)]bis [diamina(cloro)platina(II)]-tetracloruro, diarizidinilspantina, trióxido de arsénico 1- (11- dodecilamino- 10- hidroxidodecil)- 3, 7- dimetilxantina, zorubicina, idarubicina, daunorubicina, bisantreno, 20 mitoxantrona, pirarubicina, pinafida, valrubicina, amrubicina, antineoplaston, 3'- desamino- -3,7'- morfolino- 13- desoxo -10- hidroxicarminomicina, annamicina, galarubicina, elinafida, MEN10755 y 4- desmetoxi- -3- desamino- 3- aziridinil- -4- metilsulfonil- daunorubicina (véase la solicitud WO 00/50032), lo cual sin embargo no debe considerarse de forma restrictiva.

- 25 Entre los inhibidores de microtúbulos figuran, por ejemplo, paclitaxel, sulfato de vindesina, 3',4'-dideshidro-4'- desoxi- 8'-norvincalécoblastina, docetaxol, rizoxina, dolastatina, isetionato de mivobulina, auristatina, cemadotina, RPR109881, BMS184476, vinflunina, criptoficina, 2,3,4,5,6- pentafluor- N-(3-fluor-4-metoxifenil) bencenosulfonamida, anhidrovinblastina, N,N- dimetil- L- valil- L- valil- N- metil- L- valil- L- prolil- L- prolin- t- butilamida, TDX258 y BMS188797.

- 30 Son inhibidores de topoisomerasa, por ejemplo, topotecán, hicaptamina, irinotecán, rubitecán, 6-etoxipropionil-3',4'- O-exo-benciliden-cartreusina, 9-metoxi-N,N-dimetil-5-nitropirazolo[3,4,5-kl]acridina-2-(6H)propanoamina, 1-amino-9- etil-5-flúor-2,3-dihidro-9-hidroxi-4-metil-1H,12H-benzo [de] pirano[3',4':b,7]indolizino [1,2b]quinolina-10,13 (9H,15H)- diona, lurtotecán, 7-[2-(N-isopropilamino)etil]-(20S)camptotecina, BNP1350, BNP11100, BN80915, BN80942, etoposid-fosfato, teniposida, sobuzoxano, 2'-dimetilamino-2'-desoxi- etopósido, GL331, N-[2-(dimetilamino) etil]-9- hidroxil-5,6-dimetil-6H-pirido [4,3-b]carbazo-1-carboxamida, asulacrina, (5a,5aB,8aa,9b)-9-[2-[N-[2- (dimetilamino)etil]-N-metilamino]etil]-5-[4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil]- 5,5a,6,8,8a,9-hexohidrofuro(3',4':6,7) nafto(2,3- 35 d)- 1,3-dioxol-6-ona, 2,3-(metilendioxi) -5-metil-7-hidroxi-8-metoxibenzo [c]- fenantridino, 6,9-bis[(2-aminoetil) amino]benzo [g] isoquinolina-5,10-diona, 5-(3-aminopropil amino)- 7,10-dihidroxi-2-(2-hidroxi-etilaminometil)-6H- pirazolo [4,5,1-de] -acridina-6-ona, N-[1-[2 (diethylamino) etilamino]-7- metoxi- 9-oxo-9H-tioxanteno-4-ilmetil] formamida, N-(2-(dimetilamino)-etil) acridina-4-carboxamida, 6-[[2-(dimetilamino) etil]amino] 3-hidroxi-7H-indeno [2,1- 40 c]quinolina-7-ona y dimesna.

- Entre los "agentes antiproliferativos" figuran los oligonucleótidos RNA y DNA antisentido como G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231 e INX3001, así como antimetabolitos como enocitabina, carmofur, tegafur, pentostatina, doxifluridina, trimetrexato, fludarabina, capecitabina, galocitabina, octofosfato de citarabina, hidrato de sodio de fosteabina, raltitrexed, paltitrexid, emitetur, tiazofurina, decitabina, nolatrexed, pemetrexed, nelzarabina, 2'-desoxi- - 45 2'-metiliden - citidina, 2'-flúor metilen-2'-desoxicitidina, N-[5-(2,3-dihidrobencofuril)- sulfonil]-N'-(3,4-diclorofenil) urea, N6-[4-desoxi- 0,4-[N2-[2(E),4(E)-tetra decadienoil] -glicilamino]-L-glicero-B-L-manoheptopiranosil]adenina, aplidin, ecteinascidina, troxacitabina, ácido 4-[2-amino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidro-3H-pirimidino[5,4-b][1,4]tiazina-6- il-(S)-etil]- 2,5-tienoil-L-glutámico, aminopterina, 5-fluorouracil, alanosina, éster de ácido acético-11-acetil-8-(carbamoiloximetil)- 4-formil-6-metoxi-14-oxa-1,11-diazatetraciclo(7.4.1.0.0)-tetradeca-2,4,6-trien-9-ilo , swainsonina, lometrexol, dextraxoxano, metioninasa, 2'-cian-2'-desoxi-N4-palmitoil-1-B-D-arabinofuranosilcitosina y 3-aminopiridin-2- 50 carboxaldehído- tiosemicarbazona. Los "agentes antiproliferativos" comprenden, también, otros anticuerpos monoclonales contra los factores del crecimiento diferentes de los que se han indicado ya entre los "inhibidores de la angiogénesis", como el trastuzumab, así como supresores de tumores, como el p53, que pueden ser secretados mediante transferencia genética recombinante a través de virus (véase por ejemplo la patente norteamericana US N° 6,069,134).

Prueba de efectividad de inhibidores farmacológicos en cuanto a la proliferación/vitalidad de células *tumorales in vitro*

## 1.0 Precedentes

En la presente descripción de una prueba se describe la inhibición de la proliferación de células tumorales / vitalidad de células tumorales a través de componentes activos.

- 5 Las células se siembran a una densidad celular adecuada en placas de microtitulación (formato de 96 pocillos) y se agregan las sustancias de prueba en forma de una serie de concentración. Después de otros cuatro días de cultivo en un medio a base de suero, la proliferación de células tumorales / la vitalidad de las células tumorales puede determinarse mediante un sistema de prueba de azul de Alamar.

## 2.0 Ejecución del ensayo

### 2.1 Cultivo celular

- 10 Por ejemplo, líneas de células de carcinoma de colon, líneas de células del ovario, líneas de células de la próstata o líneas de células del pecho, etc, que pueden conseguirse en el comercio. Las células se cultivan en medio. A intervalos de varios días, las células se desprenden de las bandejas de cultivo con la ayuda de solución de tripsina y se siembran en una dilución adecuada en un medio fresco. Las células se cultivan a 37°Celsius y con un 10% de CO<sub>2</sub>.

### 2.2 Siembra de las células

Una cantidad definida de células (por ejemplo 2000 células) se siembra por cultivo/pocillo en un volumen de 180µl de medio de cultivo en placas de microtitulación (placas de cultivo de 96 pocillos) con una pipeta de varios canales. A continuación, las células se cultivan en una incubadora de CO<sub>2</sub> (37°C y 10% de CO<sub>2</sub>).

### 2.3. Agregado de las sustancias de prueba

- 20 Las sustancias de prueba se disuelven por ejemplo en DMSO y seguidamente son introducidas en una concentración adecuada (eventualmente de una serie de dilución) en el medio de cultivo celular. Los grados de dilución pueden adecuarse según la eficiencia de los componentes activos y la expansión deseada de las concentraciones. Las sustancias de prueba se mezclan en concentraciones adecuadas con el medio de cultivo celular. La adición de las sustancias de prueba a las células puede efectuarse el mismo día que tiene lugar la siembra de las células. Para ello se suministran respectivamente 20µl de la solución de sustancia desde la placa de pre-dilución hacia los cultivos/pocillos. Las células se cultivan otros 4 días a 37°Celsius y con un 10% de CO<sub>2</sub>.

### 2.4. Medición de la reacción colorimétrica

- 30 Por pocillo se suministran respectivamente 20 µl de reactivo azul de Alamar y las placas de microtitulación se incuban por ejemplo durante otras siete horas en una incubadora (a 37°C y 10% de CO<sub>2</sub>). Las placas se miden en un lector con un filtro fluorescente con una longitud de onda de 540nm. Las placas pueden agitarse de forma leve directamente antes de la medición.

## 3. Valoración

- 35 El valor de absorbancia del control del medio (sin utilizar células ni sustancias de prueba) se resta de todos los otros valores de absorbancia. Los controles (células sin sustancia de prueba) se fijan iguales al 100 por ciento, estableciéndose para ello una relación con todos los otros valores de absorbancia (por ejemplo en % del control), expresado:

### **Cálculo:**

$$\mathbf{100 * (valor\ con\ células\ y\ sustancia\ de\ prueba - valor\ del\ control\ del\ medio)}$$

$$\mathbf{(valor\ con\ células - valor\ del\ control\ del\ medio)}$$

- 40 La determinación de valores IC<sub>50</sub> (50% en peso de inhibición) tiene lugar con la ayuda de programas de estadística, como por ejemplo RS1. Los datos IC<sub>50</sub> de los compuestos acordes a la invención se indican en la tabla 1.

## 4.0 Prueba para la inhibición de PDK1

Los ensayos se realizan en un sistema de Flashplate con una placa de microtitulación de 384 pocillos.

5 Por pocillo se incuban respectivamente la muestra de PDK1 His<sub>6</sub>- PDK1 (□1 -50)( 3,4 nM), (h1- 1), el sustrato PDK1-biotina- bA-bA-KTFCGTPEYLAPEVRREP-RILSEEEQEMFRDFDYIADWC (400 nM), 4 μM ATP (con 0,2μCi <sup>33</sup>P-ATP/ pocillo) y la sustancia de prueba en 50μl de solución de prueba de uso común por 60 minutos a 30°C. Las sustancias de prueba se emplean en concentraciones correspondientes (eventualmente en una serie de dilución). El control se realiza sin sustancia de prueba. La reacción es detenida y lavada mediante métodos corrientes. La actividad de la quinasa es medida a través de la radiactividad incorporada en Topcount. Para determinar la reacción de quinasa no específica (valor en blanco) los ensayos se realizan en presencia de 100 nM de estaurosporina.

#### 5.0 Valoración

10 La radioactividad (descomposición por minuto) del valor en blanco (sin utilizar sustancia de prueba en presencia de estaurosporina) se resta de todos los otros valores de radioactividad. Los controles (actividad de la quinasa sin sustancia de prueba) se fijan iguales al 100 por ciento, estableciéndose para ello una relación con todos los otros valores de radiactividad (por ejemplo en % del control), expresado:

#### Cálculo:

$$100 * (\text{valor de la actividad de quinasa con sustancia de prueba} - \text{valor en blanco})$$

$$15 \quad (\text{valor del control} - \text{valor en blanco})$$

$$= \% \text{ del control}$$

La determinación de valores IC<sub>50</sub> (50% en peso de inhibición) tiene lugar con la ayuda de programas de estadística, como por ejemplo RS1.

Los datos IC<sub>50</sub> de los compuestos acordes a la invención se indican en la tabla 1.

<u>Material</u>	<u>Nº de referencia</u>	<u>Fabricante</u>
Placas de microtitulación para el cultivo celular (Nunclon Surface 96well Plate)	167008	Nunc
DMEM	P04-03550	Pan Biotech
PBS (10x) Dulbecco	14200-067	Gibco
Placas de 96 pocillos (polipropileno)	267334	Nunc
AlamarBlue™ (azul de Alamar)	BUF012B	Serotec
FCS	1302	Pan Biotech GmbH
Solución de tripsina/EDTA 10x L	2153	Biochrom AG
Frascos de cultivo de 75cm <sup>2</sup>	353136	BD Falcon
A2780	93112519	ECACC
Colo205	CCL222	ATCC
MCF7	HTB22	ATCC
PC3	CRL-1435	ATCC

<u>Material</u>	<u>Nº de referencia</u>	<u>Fabricante</u>
Placas Flash de 384 pocillos	SMP410A001PK	Perkin Elmer

1. Prueba para la inhibición de IRAK4

Los ensayos se realizan en un sistema de Flashplate con una placa de microtitulación de 384 pocillos.

5 Por pocillo se incuban respectivamente la muestra de IRAK4 His<sub>6</sub>-IRAK4 (7,3 nM), el péptido de sustrato biotinilado STK sustrato 1-biotina (Cisbio Bioassays, Francia) (300 nM), 10 µM de ATP (con 0,25 µCi <sup>33</sup>P-ATP/pocillo) y la sustancia de prueba en 50µl de solución de prueba de uso común, durante 180 minutos, a 22°C. Las sustancias de prueba se emplean en concentraciones correspondientes (eventualmente en una serie de dilución). El control se realiza sin sustancia de prueba. La reacción es detenida y lavada mediante métodos corrientes. La actividad de la quinasa es medida a través de la radiactividad incorporada en Topcount. Para determinar la reacción de quinasa no específica (valor en blanco) los ensayos se realizan en presencia de 1 µM de estaurosporina.

10 2. Valoración

La radioactividad (descomposición por minuto) del valor en blanco (sin utilizar sustancia de prueba en presencia de 1 µM de estaurosporina) se resta de todos los otros valores de radioactividad. Los controles (actividad de la quinasa sin sustancia de prueba) se fijan iguales al 100 por ciento, estableciéndose para ello una relación con todos los otros valores de radioactividad (por ejemplo en % del control), expresado:

15 Cálculo:

$$\frac{100 * (\text{valor de la actividad de quinasa con sustancia de prueba} - \text{valor en blanco})}{(\text{valor del control} - \text{valor en blanco})} = \% \text{ del control}$$

20 La determinación de valores IC<sub>50</sub> (50% en peso de inhibición) tiene lugar con la ayuda de programas de estadística, como por ejemplo RS1.

<u>Material</u>	<u>Fabricante</u>	<u>Número de referencia</u>
Hepes	Merck	1.10110
MnCl <sub>2</sub>	Merck	1.05934
EDTA, 0,5 M	Sigma	E-7889
EGTA	Merck	1.08435
DMSO	Merck	1.02952
[33P]-ATP	Perkin Elmer	NEG302H
Spec. radioact. 3000 Ci/mmol		
1 mCi/0,1ml		
Estaurosporina	LC Labs	S-9300
BSA,30%	Sigma	A9205
MgCl <sub>2</sub>	Merck	1.05833

<u>Material</u>	<u>Fabricante</u>	<u>Número de referencia</u>
ATP	Calbiochem	1191
IRAK-4	Merck	Merck, Lab. Dr.Jaekel
STK 1-biotina	Cisbio	61ST1BLE/C
Tween-60	Merck	8.22186
NaCl	Merck	1.06404
FlashPlate 384 HTS cubierta con estreptavidina	Perkin Elmer	SMP410A

1. Prueba para la inhibición de IRAK1

Los ensayos se realizan en un sistema de Flashplate con una placa de microtitulación de 384 pocillos.

5 Para analizar la inhibición de la actividad de autofosforilación de IRAK1, por pocillo se incuban respectivamente la muestra de IRAK1 His<sub>6</sub>-IRAK1 (5,1 nM), 1 μM de ATP (con 0,25 μCi <sup>33</sup>P-ATP/pocillo) y la sustancia de prueba en 50μl de solución de prueba de uso común por 180 minutos a 22°C. Las sustancias de prueba se emplean en concentraciones correspondientes (eventualmente en una serie de dilución). El control se realiza sin sustancia de prueba. La reacción es detenida y lavada mediante métodos corrientes. La actividad de la quinasa es medida a través de la radiactividad incorporada en Topcount. Para determinar la reacción de quinasa no específica (valor en blanco) los ensayos se realizan en presencia de 1 μM de estaurosporina.

10 2. Valoración

La radioactividad (descomposición por minuto) del valor en blanco (sin utilizar sustancia de prueba en presencia de 1 μM de estaurosporina) se resta de todos los otros valores de radioactividad. Los controles (actividad de la quinasa sin sustancia de prueba) se fijan iguales al 100 por ciento, estableciéndose para ello una relación con todos los otros valores de radiactividad (por ejemplo en % del control), expresado:

15 Cálculo:

$$\frac{100 * (\text{valor de la actividad de quinasa con sustancia de prueba} - \text{valor en blanco})}{(\text{valor del control} - \text{valor en blanco})} = \% \text{ del control}$$

20 La determinación de valores IC<sub>50</sub> (50% en peso de inhibición) tiene lugar con la ayuda de programas de estadística, como por ejemplo RS1.

<u>Material</u>	<u>Fabricante</u>	<u>Número de referencia</u>
Hepes	Merck	1.10110
EDTA	VWR	E-7889
EDTA	Merck	1.08418
EGTA	Merck	1.08435
DMSO	Merck	1.02952
Estaurosporina	LC Labs	S-9300

## ES 2 534 095 T3

<u>Material</u>	<u>Fabricante</u>	<u>Número de referencia</u>
Spec. radioact.	3000 Ci/mmol	
1 mCi/0.1ml		
BSA, 30%	Sigma	A9205
MgCl <sub>2</sub>	Merck	1.05833
ATP	Calbiochem	1191
I RAK-1	Merck	Merck, Lab. Dr.Jaekel Pool B, 232Y08C1.IRK
Triton X-100	Sigma	X-100
NaCl	Merck	1.06404

APCI- MS (ionización química a presión atmosférica - espectrometría de masas) (M+H)<sup>+</sup>.

ESI-MS (ionización por electrospray - espectrometría de masas) (M+H)<sup>+</sup>.

Condiciones HPLC-APCI-MS & HPLC-ESI-MS

Disolvente A: agua + 0,1%HCOOH

5 Disolvente B: acetonitrilo + 0,1% HCOOH

Disolvente C:C

Disolvente D:D

Presión mínima (bar): 0

Presión máxima (bar): 300

10 Tiempo de demora (ml):0.00

Tiempo de equilibración (min):0.00

Curva de gradiente: lineal

### Programa de gradiente

Tiempo (min)	Flujo (mL/min)	A (%)	B (%)	C (%)	D (%)
0,00	0,50	98	2	0	0
5,00	0,50	2	98	0	0
8,00	0,50	2	98	0	0
8,10	0,50	98	2	0	0
13,00	0,50	98	2	0	0



## ES 2 534 095 T3

Columna: Purosphere RP-18, 55-2, Art. 1.50241.0001, Lote: 641047

Bomba: Flux Instruments Rheos 2000  
Sistema Finnigan MAT Spectra P4000

Detección: Detector Finnigan Surveyor PDA  
Sistema Finnigan MAT Spectra UV 6000LP

MS: Finnigan LCQ Deca XP Plus Finnigan LCQ DECA  
Interfaz ESI Interfaz APCI  
Ionización positiva/negativa Ionización positiva

EI-MS (impacto de electrones - espectrometría de masas)  $M^+$

- Ionización de electrones 70 eV

5 - Temperatura de la fuente de iones 220°C, evaporación directa

- Espectrómetro de masas: VG Autospec

LC-MS (cromatografía líquida de alta eficacia - espectrometría de masas)  $(M+H)^+$ .

10 Los datos MS se obtienen del siguiente modo: Espectro de masas:  $(M+H)^+$ ; sistema Agilent de la serie 1100 Serie (fuente de iones: electrospray (modo positivo); exploración con escáner: 85-1000 m/z; fragmento-tensión: variable; temperatura del gas: 300°C, DAD: 220 nm. Tasa de flujo: 2,4 ml/Min. El fragmento utilizado, después del DAD, reduce la tasa de flujo para MS a 0,6 ml/Min; columna: Chromolith Speed ROD RP-18e 50-4.6; disolvente: LiChrosolv Merck KGaA; disolvente A: H<sub>2</sub>O (0,05% ácido fórmico); disolvente B: CH<sub>3</sub>CN (0,04% ácido fórmico); gradiente: en 2,8 min de 96 % A a 100 % B; seguido de 0,5 min 100 % B.

Condiciones - HPLC preparativo:

15 Columna: Chromolith-prep RP-18e 100-25

Disposición: Shimadzu LC 8A

Eluyente A: agua + 0,1% TFA

Eluyente B: acetonitrilo + 0,1% TFA

Gradiente: 99:1 -->1:99 en 15 min.

20 Flujo: 30 ml/min

Detección: UV 220 nm

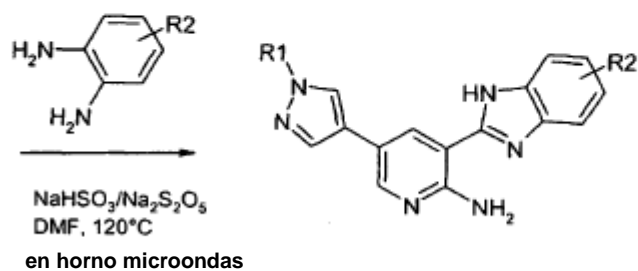
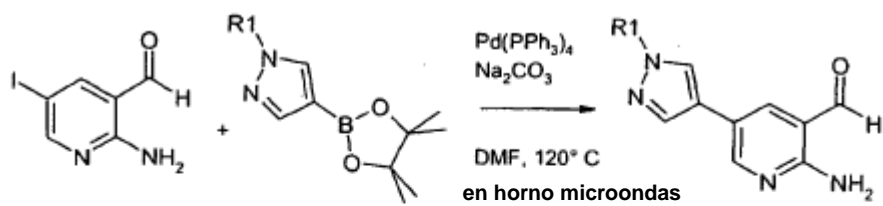
<sup>1</sup>H-NMR: Bruker DPX-300, DRX-500, DRX-400 o AVII-400.

La química de microondas se efectúa con un optimizador "single mode microwave reactor Emrys™" de la empresa Personal Chemistry.

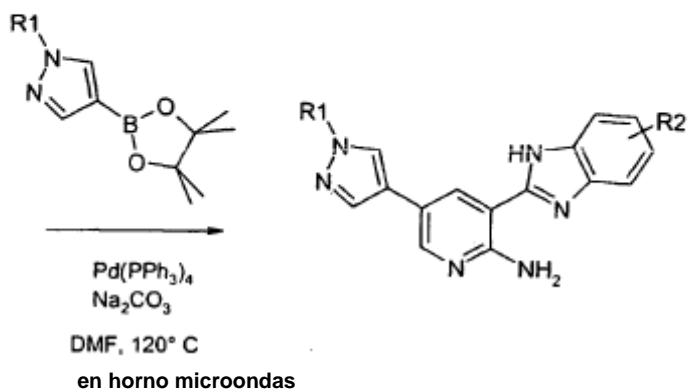
25 Esquemas de síntesis generales para producir los compuestos descritos

Vía 1:

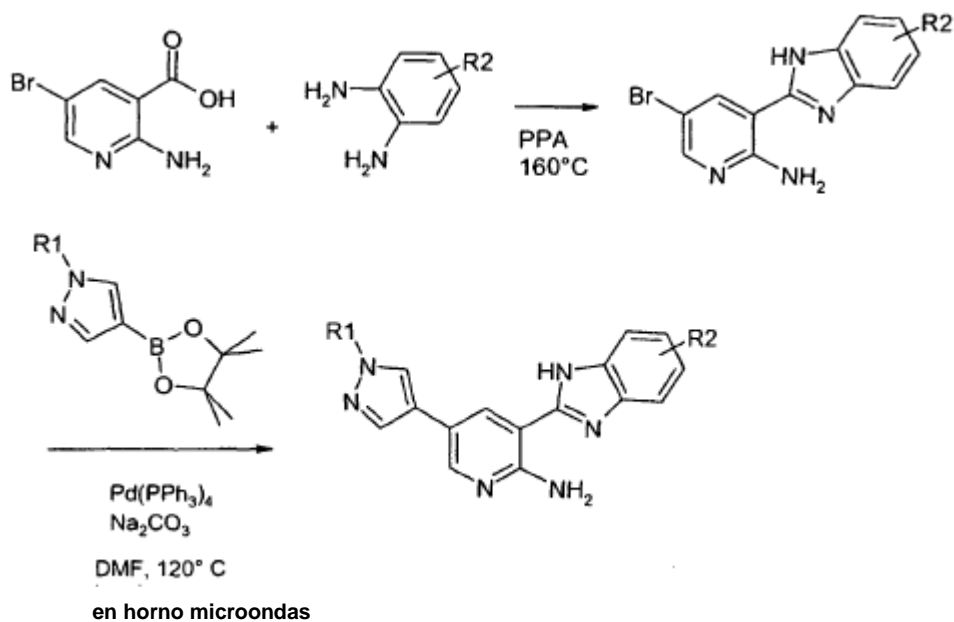
Ruta A



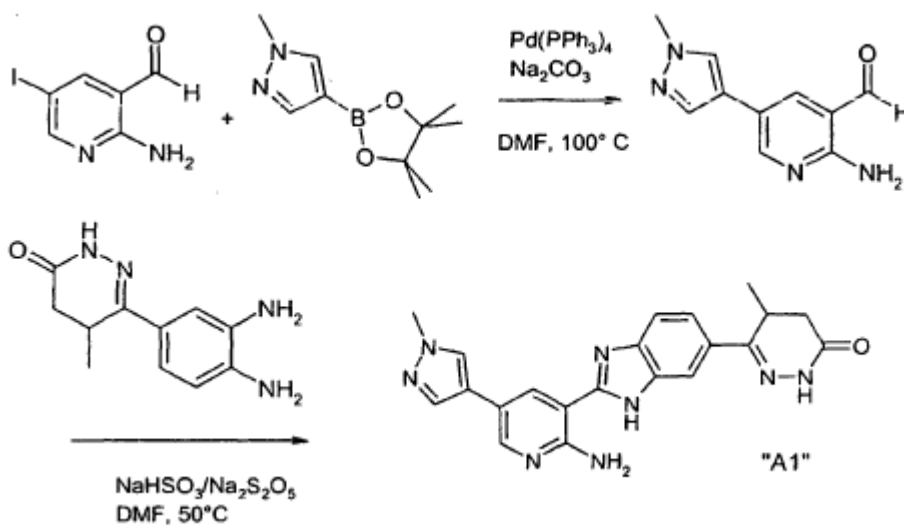
Ruta B



Vía 2:

**Ejemplo 1**

Producción de 6-{2-[2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-3H-benzimidazol-5-il}-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona ("A1")



5

1.1 Una solución de 2 g (8,064 mmol) de 2-amino-5-yodo-piridin-3-carbaldehído y 3,017g (14,5 mmol) de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en 20 ml de N,N-dimetilformamida, mantenida bajo nitrógeno, se mezcla con 20 ml (40 mmol) de solución de carbonato de sodio 2 M y 466 mg (0,403 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)-paladio(0), se calienta a 100° C y se agita 1 hora a esa temperatura. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se filtra, y el filtrado se distribuye entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se seca mediante sulfato de sodio, se evapora y el residuo se tritura con éter y se succiona: 2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridina-3-carbaldehído como sustancia sólida blanca; ESI 203.

1.2 Una solución de 100 mg (0,495 mmol) de 2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-carbaldehído y 108 mg (0,495 mmol) de 6-(3,4-diamino-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona en 4 ml de DMF se mezcla con 300  $\mu\text{l}$  (1,485 mmol) de solución de sulfito ácido de sodio al 38-40% y la suspensión resultante se agita 72 horas a 50°C. La mezcla de reacción se enfría hasta alcanzar la temperatura ambiente, se mezcla con agua y el producto precipitado se succiona, se lava con agua y se seca. Se obtiene 6-{2-[2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-3H-benzimidazol-5-il}-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona como sustancia sólida amarilla; APCI 401;

15

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 8.96 (d, J = 1.9, 1H), 8.32 (d, J = 1.8, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.96 - 7.77 (m, 2H), 7.67 (d, J = 8.6, 1 H), 3.84 (d, J = 28.4, 3H), 3.53 - 3.36 (m, 1 H), 2.70 (dd, J = 15.6, 7.9, 1 H), 2.27 (d, J = 16.1, 1 H), 1.13 (d, J = 7.3, 3H).

5 La síntesis de 6-(3,4-diamino-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona se describe en Jonas, R.; Klockow, M.; Lues, I.; Prücher, H.; Schliep, H. J.; Wurziger, H. Eur. J. Med. Chem. 1993, 28, 129.

Los componentes de "piridazinona" se producen de forma análoga a lo especificado en Eur. J. Med. Chem. 1993,28, 129.

10 La separación del racemato (R,S)-6-{2-[2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-3H-benzimidazol- 5-il}-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona en los dos enantiómeros (R)-6-{2-[2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4- il)-piridin-3-il]-3H-benzimidazol-5-il}-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona ("A2") y (S)-6-{2-[2-amino-5-(1-metil- 1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-3H-benzimidazol-5-il}-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona ("A3") se efectúa mediante HPLC preparativo quiral y un polarímetro como detector.

HPLC preparativo: a temperatura ambiente

Aparato: VWR LaPrep

15 Fase móvil. MeOH/EtOH 1/1

Flujo. 100ml/min

Columna: ChiralPAK ® AD 2x(25x5cm)

Longitud de onda 270nm

Racemato: 100mg racemato/inyección (disolvente de inyección EtOH/MeOH/DEA 5:3:2)

20 Enantiómero 1 ("A2"): t<sub>R</sub>=23,4min (-) MeOH/EtOH 1:1

Enantiómero 2 ("A3"): t<sub>R</sub>=33,8min (+) MeOH/EtOH 1:1

HPLC analítico: a temperatura ambiente

Aparato: HPLC LaChrom 7000

Fase móvil. MeOH/EtOH 1/1

25 Flujo. 0,8ml/min

Columna: ChiralPAK ® AD-H (25x0,46cm)

Longitud de onda 270nm

Enantiómero 1 ("A2"): t<sub>R</sub>=14,6min

Enantiómero 2 ("A3"): t<sub>R</sub>=20,5min

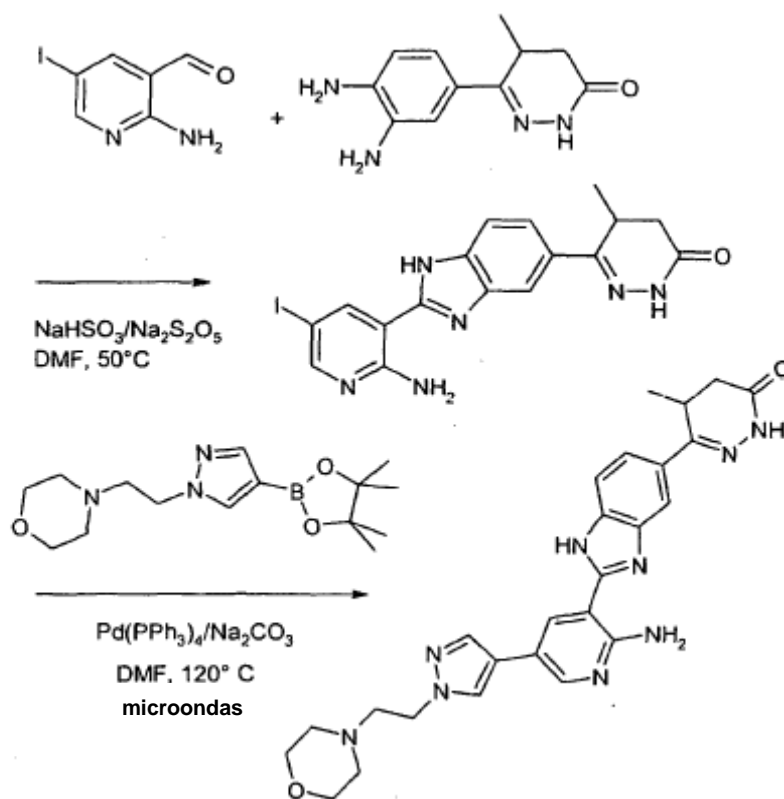
30 De forma análoga al ejemplo 1 se obtienen los siguientes compuestos

Nº	Nombre y/o estructura	Analítica
"A4"	6-{2-[2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin- 3-il]-1H-benzimidazol-5-il}-5-etil-4,5-dihidro-2Hpiridazin- 3-ona, trifluoracetato	APCI-MS [M+H] <sup>+</sup> 415.3

Nº	Nombre y/o estructura	Análítica
		<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> + TFA-d <sub>1</sub> ) δ [ppm] 9.07 (d, J = 2.0, 1H), 8.43 (d, J = 2.0, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.10 (d, J = 0.9, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 8.7, 1.5, 1H), 7.78 (d, J = 8.6, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.41 (d, J = 6.8, 1H), 2.73 (dd, J = 16.9, 7.0, 1H), 2.47 (d, J = 16.1, 1H), 1.56 (ddd, J = 22.8, 15.1, 7.2, 2H), 0.94 (t, J = 7.4, 3H)
"A5"	6-{2-[2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-3H-benzimidazol-5-il}-5,5-dimetil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona	ESI-MS [M+H] <sup>+</sup> 415.3
"A6"	6-{2-[2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-3H-benzimidazol-5-il}-2,5-dimetil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona	EI-MS [M] <sup>+</sup> 414.3
		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> + TFA-d <sub>1</sub> ) δ [ppm] 9.06 (d, J = 1.8, 1H), 8.44 (d, J = 1.8, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.02 - 7.98 (m, 1H), 7.93 (d, J = 7.7, 1H), 7.77 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.62 - 3.51 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.80 (dd, J = 16.5, 6.6, 1H), 2.40 (d, J = 16.4, 1H), 1.17 (d, J = 7.2, 3H)
"A7"	6-{2-[2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-3H-benzimidazol-5-il}-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona	EI-MS [M] <sup>+</sup> 386.2
		<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> + TFA-d <sub>1</sub> ) δ [ppm] 9.00 (d, J = 2.0, 1H), 8.35 (d, J = 2.0, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 8.6, 1.5, 1H), 7.69 (d, J = 8.6, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.03 (t, J = 8.2, 2H), 2.46 (d, J = 8.2, 2H)
"A8"	6-{2-[2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-3H-benzimidazol-5-il}-2H-piridazin-3-ona	ESI-MS [M+H] <sup>+</sup> 485.3
		<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> + TFA-d <sub>1</sub> ) δ [ppm] 9.01 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.18 (d, J = 27.8, 2H), 8.11 (d, J = 9.9, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 40.7, 8.5, 2H), 7.03 (d, J = 9.8, 1H), 3.94 (s, 3H)

## Ejemplo 2

5 Producción de 6-(2-{2-amino-5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-3-il}-1H-benzimidazol-5-il)-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona ("A9") según la vía 1 y la ruta B



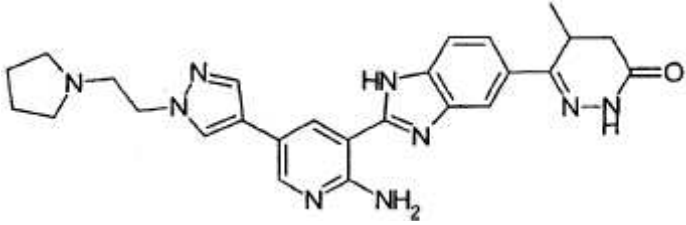
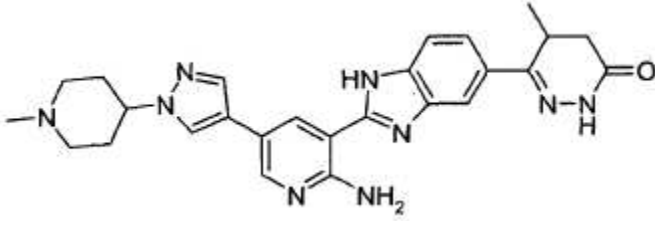
2.1 Una solución de 2,8 g (11,289 mol) de 2-amino-5-yodo-piridina-3-carbaldehído y 2,464 g (11,290 mmol) de 6-(3,4- diamino-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona en 30 ml de DMF se mezcla con 6,75 ml (33,9 mmol) de solución de sulfito ácido de sodio (38-40%) y se agita 14 horas a 50°C. La mezcla de reacción se enfría hasta alcanzar la temperatura ambiente y se mezcla con agua. El precipitado amarillo se separa mediante filtración, se lava con agua y dietil éter, y a continuación se seca: 2-amino-5-(1-metil-1 H-pirazol-4-il)-piridin-3-carbaldehído como sustancia sólida amarilla; HPLC-MS [M+H]<sup>+</sup> 447.

2.2 En un recipiente de microondas llenado con nitrógeno, 100 mg (0,224 mmol) de 2-amino-5-(1-metil-1 Hpirazol- 4-il)-piridin-3-carbaldehído y 135 mg (0,440 mmol) de 4-{2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol- 1-il]-etil}-morfolina se disuelven en 1,2 ml de N,N-dimetilformamida y se mezclan con 0,666 ml (1,32 mmol) de 2M solución de carbonato de sodio y 23 mg (0,02 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)-paladio(0). La solución de reacción se irradia 30 min a 120°C con microondas en Biotage Smith Synthesizer. La mezcla de reacción se enfría hasta alcanzar la temperatura ambiente y se mezcla con éster acético/agua. La fase acuosa se extrae una vez más agitando con éster acético. Las fases orgánicas combinadas se lavan 3 veces con agua, se secan con sulfato de sodio y se evaporan formando un residuo. El residuo se purifica mediante RP- HPLC: 6-(2-{2-amino-5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-piridin- 3-il}-1H-benzimidazol-5-il)-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona trifluoracetato como cristales amarillentos; APCI-MS [M+H]<sup>+</sup> 500;

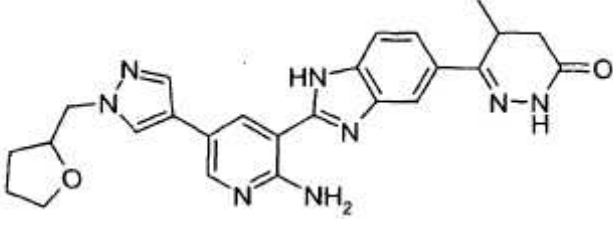
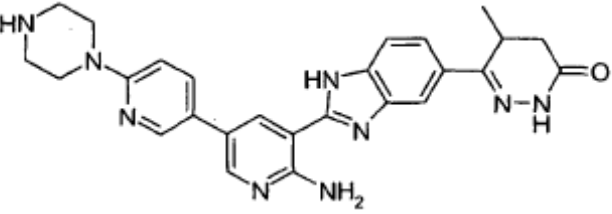
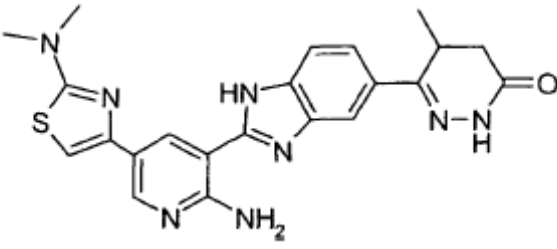
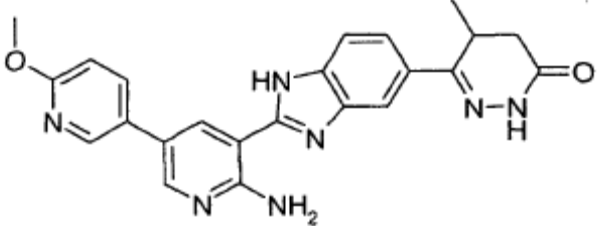
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> + TFA-d<sub>1</sub>) δ [ppm] 9.09 (d, J = 2.0, 1 H), 8.44 (d, J = 2.0, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 7.88 (dd, J = 8.7, 1.6, 1 H), 7.75 (d, J = 8.6, 1 H), 4.66 (t, J = 6.4, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.71 (dd, J = 15.0, 8.5, 4H), 3.51 (dd, J = 14.6, 7.4, 3H), 3.19 (s, 2H), 2.74 (dd, J = 16.8, 6.9, 1 H), 2.29 (d, J = 15.5, 1 H), 1.15 (d, J = 7.3, 3H).

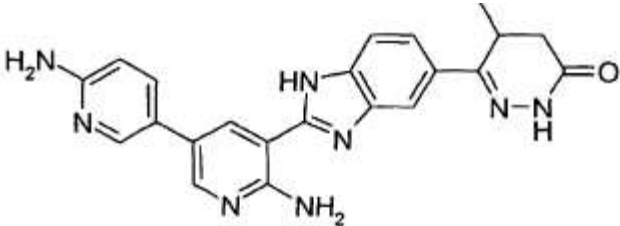
Los siguientes compuestos se producen de forma análoga al ejemplo 2; a menos que se indique otra cosa, el ácido borónico, así como el éster del ácido borónico, pueden adquirirse a través del comercio o están descritos en la bibliografía:

Nº	Nombre y/o estructura	Análítica
"A10"	6-(2-{2-amino-5-[1-(3-fluor-bencil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-3-il}-1H-benzimidazol-5-il)-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona trifluoroacetato	APCI-MS [M+H] <sup>+</sup> 495
	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> + TFA-d <sub>1</sub> ) δ [ppm] 9.08 (d, J = 2.0, 1H), 8.47 (d, J = 2.0, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 8.7, 1.5, 1H), 7.78 (d, J = 8.6, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 1H), 7.19 - 7.08 (m, 3H), 5.49 (s, 2H), 3.60 - 3.51 (m, 1H), 2.77 (dd, J = 16.7, 6.8, 1H), 2.32 (d, J = 15.6, 1H), 1.18 (d, J = 7.3, 3H)	
"A11"	6-{2-[2-amino-5-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-1 H-benzimidazol-5-il)-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona, trifluoroacetato	APCI-MS [M+H] <sup>+</sup> 429
	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> + TFA-d <sub>1</sub> ) δ [ppm] 9.05 (d, J = 2.0, 1H), 8.42 (d, J = 2.0, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.08 (d, J = 1.1, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.88 (dd, J = 8.6, 1.6, 1H), 7.76 (d, J = 8.6, 1H), 4.56 (hept, J = 6.7, 1H), 3.59 - 3.45 (m, 1H), 2.75 (dd, J = 16.7, 6.9, 1H), 2.29 (d, J = 15.5, 1H), 1.48 (d, J = 6.7, 6H), 1.15 (d, J = 7.3, 3H)	
"A12"	6-(2-{2-amino-5-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-3-il]-1H-benzimidazol-5-il)-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona, trifluoroacetato	APCI-MS [M+H] <sup>+</sup> 445
	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> + TFA-d <sub>1</sub> ) δ [ppm] 9.07 (d, J = 2.0, 1H), 8.46 (d, J = 2.0, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 8.7, 1.6, 1H), 7.78 (d, J = 8.6, 1H), 4.36 (t, J = 5.1, 2H), 3.76 (t, J = 5.2, 2H), 3.63 - 3.49 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.77 (dd, J = 16.7, 6.8, 1H), 2.31 (d, J = 15.6, 1H), 1.17 (d, J = 7.3, 3H)	
"A13"	6-(2-{2-amino-5-[1-(3-metoxi-propil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-3-il]-1H-benzimidazol-5-il)-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona, trifluoroacetato	APCI-MS [M+H] <sup>+</sup> 459
	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> + TFA-d <sub>1</sub> ) δ [ppm] 9.08 (d, J = 2.0, 1H), 8.46 (d, J = 2.1, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 8.7, 1.6, 1H), 7.79 (d, J = 8.7, 1H), 4.26 (t, J = 7.0, 2H), 3.62 - 3.51 (m, 1H), 3.36 (t, J = 6.0, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.78 (dd, J = 16.7, 6.8, 1H), 2.33 (d, J = 15.6, 1H), 2.10 (p, J = 6.5, 2H), 1.19 (d, J = 7.3, 3H)	

Nº	Nombre y/o estructura	Analítica
"A14"	<p data-bbox="277 353 1308 414">6-(2-{2-amino-5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-3-il}-1H-benzimidazol-5-il)-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona, trifluoracetato</p> 	APCI-MS [M+H] <sup>+</sup> 484
	<p data-bbox="188 752 1439 869"><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> + TFA-d<sub>4</sub>) δ [ppm] 9.08 (d, J = 2.0, 1H), 8.44 (d, J = 2.0, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.88 (dd, J = 8.7, 1.6, 1H), 7.75 (d, J = 8.7, 1H), 4.59 (t, J = 6.1, 2H), 3.73 (t, J = 6.1, 2H), 3.61 - 3.47 (m, 3H), 3.11 - 2.99 (m, 2H), 2.74 (dd, J = 16.8, 6.8, 1H), 2.29 (d, J = 15.7, 1H), 2.08 - 1.93 (m, 2H), 1.93 - 1.79 (m, 2H), 1.15 (d, J = 7.3, 3H)</p>	
"A15"	<p data-bbox="277 898 1308 958">6-(2-{2-amino-5-[1-(2-dimetilamino-etil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-3-il}-1H-benzimidazol-5-il)-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona, trifluoracetato</p>	APCI-MS [M+H] <sup>+</sup> 458
	<p data-bbox="188 1070 1439 1164"><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> + TFA-d<sub>4</sub>) δ [ppm] 9.12 (d, J = 2.0, 1H), 8.49 (d, J = 2.0, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 8.7, 1.5, 1H), 7.80 (d, J = 8.6, 1H), 4.66 (t, J = 6.2, 2H), 3.69 (t, J = 6.2, 2H), 3.61 - 3.51 (m, 1H), 2.90 (s, 6H), 2.78 (dd, J = 16.7, 6.8, 1H), 2.33 (d, J = 15.7, 1H), 1.19 (d, J = 7.3, 3H)</p>	
"A16"	<p data-bbox="277 1189 1308 1249">6-(2-{2-amino-5-[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-piridin-3-il}-1H-benzimidazol-5-il)-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona, trifluoracetato</p> 	APCI-MS [M+H] <sup>+</sup> 484
	<p data-bbox="188 1529 1439 1646"><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> + TFA-d<sub>4</sub>) δ [ppm] 9.10 (d, J = 2.0, 1H), 8.48 (d, J = 2.0, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 8.7, 1.5, 1H), 7.79 (d, J = 8.6, 1H), 4.57 (tt, J = 11.7, 3.9, 1H), 3.65 (d, J = 12.6, 2H), 3.59 - 3.52 (m, 1H), 3.26 (t, J = 11.9, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.78 (dd, J = 16.8, 6.9, 1H), 2.39 - 2.18 (m, 5H), 1.19 (d, J = 7.3, 3H)</p>	
"A17"	<p data-bbox="277 1675 1308 1787">Después del acoplamiento de Suzuki del éster de piperidina -ácido pirazolborónico protegido con Boc, el grupo de protección Boc se disocia en dioxano/HCl según condiciones estándar. Se obtiene 6-(2-{2-amino-5-[1-(1-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-piridin-3-il}-1H-benzimidazol-5-il)-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona, trifluoracetato</p>	APCI-MS [M+H] <sup>+</sup> 470
	<p data-bbox="188 1848 1439 1964"><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> + TFA-d<sub>4</sub>) δ [ppm] 9.11 (d, J = 2.0, 1H), 8.48 (d, J = 2.0, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 8.7, 1.5, 1H), 7.79 (d, J = 8.6, 1H), 4.66 - 4.57 (m, 1H), 3.60 - 3.52 (m, 1H), 3.52 - 3.45 (m, 2H), 3.19 (td, J = 12.7, 3.0, 2H), 2.78 (dd, J = 16.7, 6.8, 1H), 2.38 - 2.27 (m, 3H), 2.27 - 2.17 (m, 2H), 1.19 (d, J = 7.3, 3H)</p>	



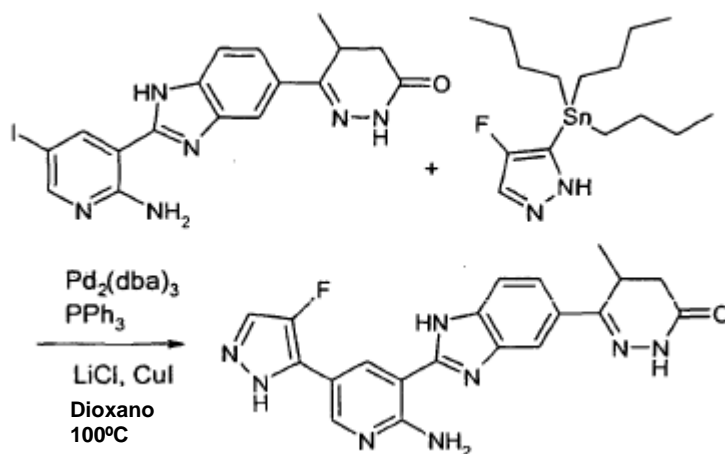
Nº	Nombre y/o estructura	Analítica
"A18"	6-(2-{2-amino-5-[1-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-3-il}-il)-1H-benzimidazol-5-il)-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona, trifluoracetato 	APCI-MS [M+H] <sup>+</sup> 471
"A19"	Después de disociar el grupo de protección del compuesto protegido con BOC se obtiene 6-[2-(6-amino-6'-piperazin-1-il-[3,3']bipiridinil-5-il)-1Hbenzimidazol- 5-il]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona, trifluoracetato 	ESI-MS [M+H] <sup>+</sup> 482,3
<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> + TFA-d <sub>1</sub> ) δ [ppm] 9.12 (d, J = 2.1, 1H), 8.57 (t, J = 2.1, 2H), 8.30 (dd, J = 9.3, 2.4, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.88 (dd, J = 8.7, 1.5, 1H), 7.75 (d, J = 8.7, 1H), 7.40 (d, J = 9.3, 1H), 3.95 - 3.87 (m, 4H), 3.52 (p, J = 7.7, 1H), 3.34 - 3.27 (m, 4H), 2.73 (dd, J = 16.8, 6.8, 1H), 2.29 (d, J = 15.8, 1H), 1.15 (d, J = 7.3, 3H)		
"A20"	6-{2-[2-amino-5-(2-dimetilamino-tiazol-4-il)-piridin-3-il]-1Hbenzimidazol- 5-il]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona	HPLC-MS [M+H] <sup>+</sup> 447.2
		
"A21"	6-[2-(6-amino-6'-metoxi-[3,3']bipiridinil-5-il)-1H-benzimidazol-5-il]-5- metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona, trifluoracetato	ESI-MS [M+H] <sup>+</sup> 428,3
		

Nº	Nombre y/o estructura	Analítica
		<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> + TFA-d <sub>4</sub> ) δ [ppm] 9.14 (d, J = 2.1, 1H), 8.64 (d, J = 2.5, 1H), 8.53 (d, J = 2.1, 1H), 8.15 (dd, J = 8.7, 2.6, 1H), 8.07 (d, J = 1.0, 1H), 7.88 (dd, J = 8.7, 1.6, 1H), 7.74 (d, J = 8.6, 1H), 7.03 (d, J = 8.6, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.52 (p, J = 7.1, 1H), 2.73 (dd, J = 16.8, 6.9, 1H), 2.29 (d, J = 15.6, 1H), 1.15 (d, J = 7.3, 3H)
"A22"	6-[2-(6,6'-diamino-[3,3']bipiridinil-5-il)-1H-benzimidazol-5-il]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona, trifluoracetato	ESI-MS [M+H] <sup>+</sup> 413,3
		
		<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> + TFA-d <sub>4</sub> ) δ [ppm] 9.14 (d, J = 2.1, 1H), 8.59 (d, J = 2.1, 1H), 8.44 (d, J = 2.2, 1H), 8.40 (dd, J = 9.3, 2.3, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.94 (dd, J = 8.7, 1.5, 1H), 7.80 (d, J = 8.7, 1H), 7.24 (d, J = 9.3, 1H), 3.61 - 3.51 (m, 1H), 2.79 (dd, J = 16.8, 6.9, 1H), 2.35 (d, J = 15.6, 1H), 1.21 (d, J = 7.3, 3H)

### Ejemplo 2a

Producción de 6-[2-[2-amino-5-(4-fluor-2H-pirazol-3-il)-piridin-3-il]-1H-benzimidazol-5-il]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona ("A23")

- 5 De forma alternativa a las condiciones estándar del acoplamiento de Suzuki en la vía 1 ruta A, la secuencia de la síntesis puede realizarse también bajo las condiciones de un acoplamiento de Stille.

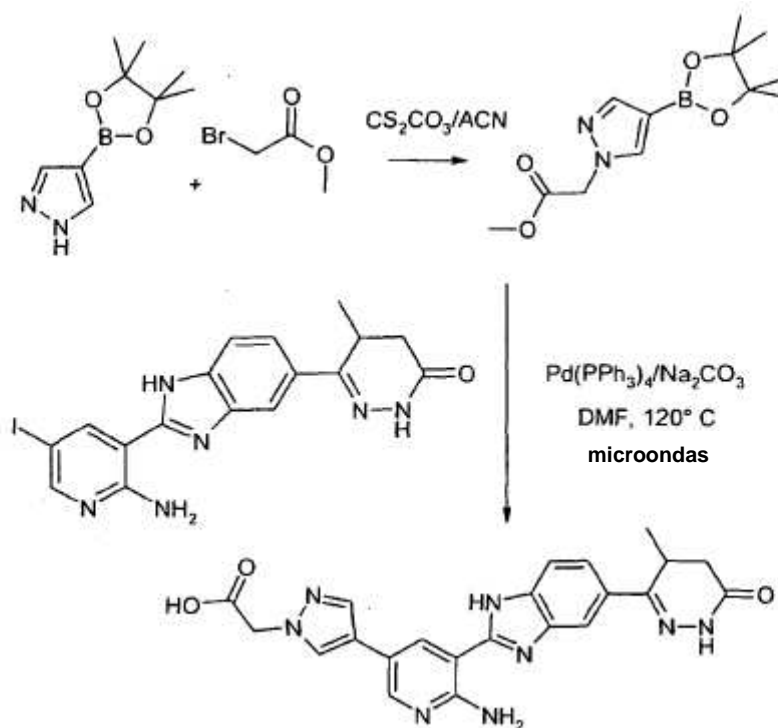


- 10 En un recipiente de reacción llenado con nitrógeno, 100 mg (0,224 mmol) de 6-[2-(2-amino-5-yodo-piridin-3-il)-1H-benzimidazol-5-il]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona, 252,2 mg (0,672 mmol) de 4-fluor-5-tributil-estannano-1H-pirazol, 41,5 mg (0,045 mmol) de tris(dibenciliden-acetona)dipaladio(0), 23,5 mg (0,090 mmol) de trifenilfosfina, 28,5 mg (0,672 mmol) de cloruro de litio y 8,5 mg (0,045 mmol) de yoduro de cobre se agregan a 2 ml de dioxano. La mezcla se agita durante 14 horas a 100°C bajo atmósfera de protección de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfría hasta alcanzar la temperatura ambiente y el disolvente se separa. El residuo se mezcla con DCM y HCl 2N. El precipitado se separa y se lava con DCM/agua. El precipitado continúa purificándose mediante RP-HPLC
- 15 preparativo y se obtiene 6-[2-[2-amino-5-(4-fluor-2H-pirazol-3-il)-piridin-3-il]-1H-benzimidazol-5-il]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona; HPLC-MS [M+H]<sup>+</sup> 405.2;

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$  + TFA- $d_4$ )  $\delta$  [ppm] 9.14 (d, J = 1.9, 1 H), 8.42 (d, J = 1.9, 1 H), 8.06 (d, J = 4.4, 2H), 7.88 (dd, J = 8.7, 1.6, 1 H), 7.74 (d, J = 8.6, 1 H), 3.54 (p, J = 7.6, 1H), 2.75 (dd, J = 16.7, 6.8, 1 H), 2.30 (d, J = 15.6, 1 H), 1.15 (d, J = 7.3, 3H).

### Ejemplo 3

- 5 Producción de (4-{6-amino-5-[5-(4-metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-il)-1H-benzimidazol-2-il]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-ácido acético ("A24")



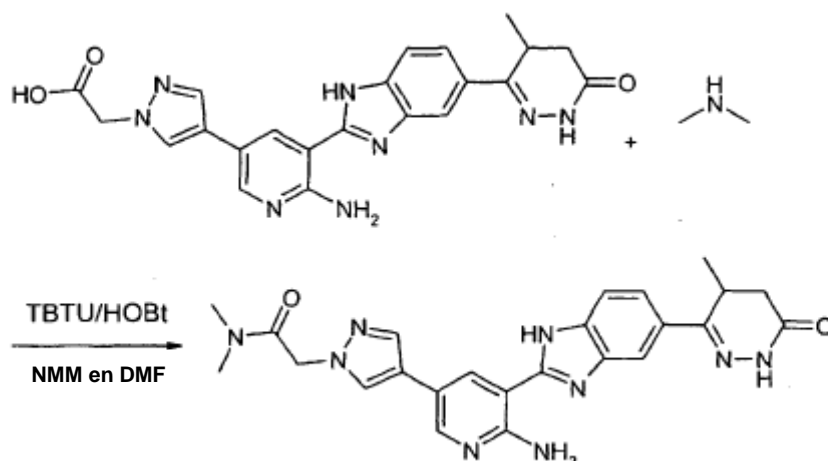
- 3.1 1 g (5,051 mmol) de 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol y 1,808 g (5,550 mmol) de carbonato de cesio se suspenden en 20 ml de ACN. Se agregan 468 ml (5,050 mmol) de éster metílico de ácido bromoacético y se agita 72 horas a temperatura ambiente. El precipitado se succiona y se lava nuevamente con ACN. El licor madre se separa mediante destilación formando un residuo, se mezcla con éster acético y se lava rápidamente 2 veces con agua. La fase orgánica se seca de inmediato con sulfato de sodio y se separa mediante destilación formando un residuo. [4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-il]-éster metílico de ácido acético como sustancia sólida; EI-MS  $[M]^+$  266.

- 3.2 En un recipiente de microondas llenado con nitrógeno, 100 mg (0,224 mmol) de 2-amino-5-(1-metil-1Hpirazol- 4-il)-piridin-3-carbaldehído y 117 mg (0,440 mmol) de 4-[2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol- 1-il]-etil]-éster metílico de ácido acético se disuelven en 1,2 ml de N,N-dimetilformamida y se mezclan con 0,666 ml (1,32 mmol) de 2M solución de carbonato de sodio y 23 mg (0,02 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)-paladio(0). La solución de reacción se irradia 30 minutos a 120°C con microondas en el Biotage Smith Synthesizer. La mezcla de reacción se enfría hasta alcanzar la temperatura ambiente y se mezcla con éster acético/agua. La fase acuosa se extrae una vez más agitando con éster acético. La fase acuosa se acidifica con HCl 1 N y se extrae agitando 2 veces con diclorometano/poco isopropanol. La fase orgánica se seca con sulfato de sodio y se evapora formando un residuo. El residuo se purifica mediante RP-HPLC; puesto que el éster se hidroliza durante la reacción, se obtiene: (4-{6-amino-5-[5-(4-metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazin- 3-il)-1H-benzimidazol-2-il]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-ácido acético, trifluoracetato como cristales amarillentos; HPLCMS  $[M+H]^+$  445.3;

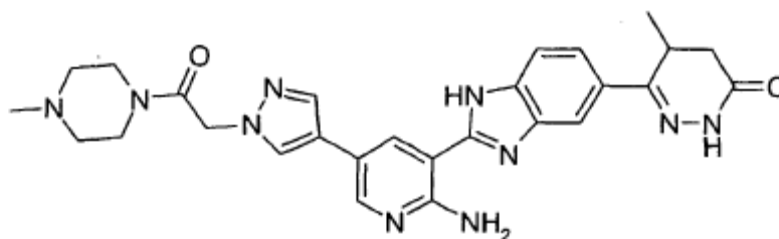
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$  + TFA- $d_4$ )  $\delta$  [ppm] 9.10 (d, J = 1.9, 1H), 8.49 (d, J = 1.9, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.92 (dd, J = 8.7, 1.3, 1 H), 7.79 (d, J = 8.7, 1 H), 5.12 (s, 2H), 3.65 - 3.50 (m, 1 H), 2.78 (dd, J = 16.8, 6.9, 1 H), 2.33 (d, J = 16.2, 1 H), 1.19 (d, J = 7.3, 3H).

### Ejemplo 4

- 30 Producción de 2-(4-{6-amino-5-[5-(4-metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-il)-1H-benzimidazol-2-il]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida ("A25")



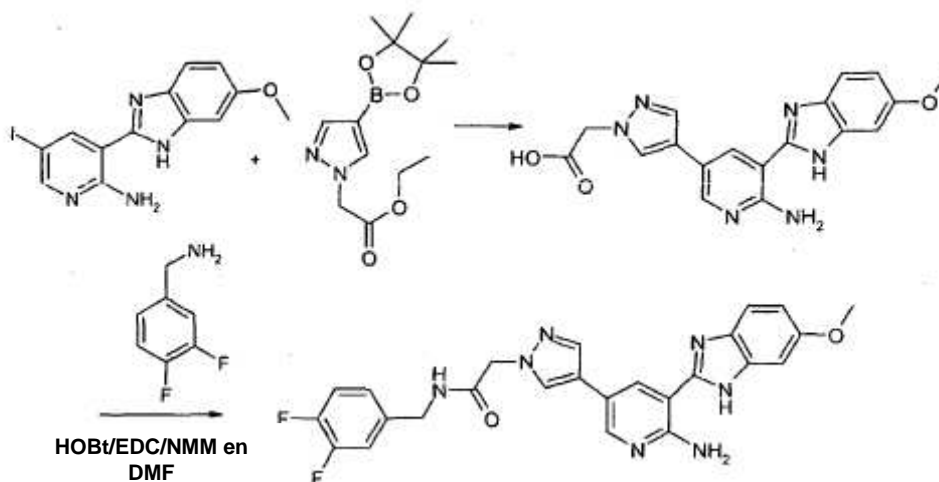
- 5 50 mg de "A24" (0,112 mmol) se disuelven en 5 ml de DMF. Se agregan 35 mg (0,110 mmol) de TBTU, 4,458mg (0,033mmol) de HOBT, 83  $\mu$ l (0,165 mmol) de dimetilamina 2M en THF y 61  $\mu$ l (0,550 mmol) de N-metilmorfolina. La mezcla de reacción se agita 14 horas a temperatura ambiente, se mezcla con agua y se liofiliza. El residuo se purifica mediante RP- HPLC: 2-(4-{6-amino-5-[5-(4-metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-il)-1H-benzimidazol-2-il]-piridin-3-il]-pirazol-1-il)-N,N-dimetil-acetamida, trifluoracetato como cristales amarillentos; APCI-MS  $[M+H]^+$  472;  $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$  + TFA- $d_1$ )  $\delta$  [ppm] 9.09 (d, J = 2.0, 1 H), 8.47 (d, J = 2.1, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 8.7, 1.5, 1 H), 7.78 (d, J = 8.7, 1 H), 5.24 (s, 2H), 3.61 - 3.51 (m, 1 H), 3.10 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.78 (dd, J = 16.7, 6.9, 1 H), 2.32 (d, J = 15.6, 1 H), 1.18 (d, J = 7.3, 3H).
- 10 De forma análoga se obtiene 6-[2-(2-amino-5-{1-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-1H-pirazol-4-il]-piridin-3-il)-1H-benzimidazol-5-il]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona ("A26"), trifluoracetato como cristales amarillentos



- APCI-MS  $[M+H]^+$  527;
- 15  $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$  + TFA- $d_1$ )  $\delta$  [ppm] 9.11 (d, J = 2.0, 1 H), 8.49 (d, J = 2.0, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.91 (dd, J = 8.6, 1.6, 1 H), 7.79 (d, J = 8.6, 1H), 5.36 (q, J = 16.1, 2H), 4.35 (dd, J = 125.8, 13.9, 2H), 3.61 - 3.46 (m, 4H), 3.23 - 3.00 (m, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.78 (dd, J = 16.8, 6.9, 1 H), 2.33 (d, J = 15.7, 1 H), 1.19 (d, J = 7.3, 3H).

#### Ejemplo 4a

- 20 Producción de acetamida ("A27") 2-{4-[6-amino-5-(6-metoxi-1H-benzimidazol-2-il)-piridin-3-il]-pirazol-1-il}-N-(3,4-difluor-bencil)-

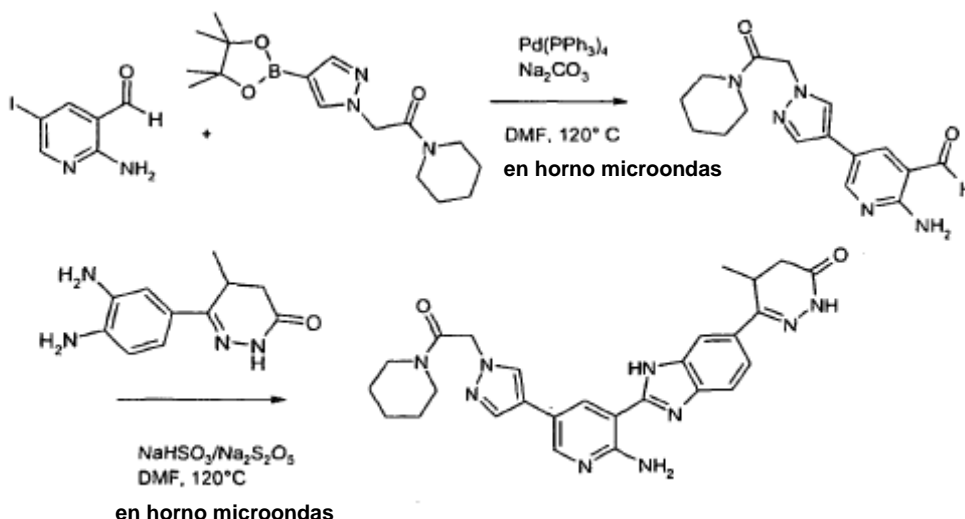


4a.1 {4-[6-amino-5-(6-metoxi-1H-benzimidazol-2-il)-piridin-3-il]-pirazol-1-il}-ácido acético se produce según la ruta 1 vía B (120°C en el matraz 14 horas, en lugar de microondas), de este modo el etil éster se hidroliza y el producto crudo continúa haciéndose reaccionar; HPLC-MS  $[M+H]^+$  365.2.

- 5 4a.2 146 mg de {4-[6-amino-5-(6-metoxi-1H-benzimidazol-2-il)-piridin-3-il]-pirazol-1-il}-ácido acético (0,120 mmol) se disuelven en 1,5 ml de DMF. Se agregan 17,5 mg (0,120 mmol) de 3,4-difluor-bencilamina, 16,2 mg (0,120 mmol) de HOBt, 23 mg (0,120 mmol) de EDC y 26,4  $\mu$ l (0,240 mmol) de N-metilmorfolina. La mezcla de reacción se agita 14 horas a temperatura ambiente y a continuación se mezcla con agua/éster acético. La fase acuosa se extrae 2 veces con éster acético. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua, se secan con sulfato de sodio, se filtran y se concentran formando un residuo. El residuo se purifica mediante RP-HPLC preparativo. Se obtiene 2-{4-[6-amino-5-(6-metoxi-1H-benzimidazol-2-il)-piridin-3-il]-pirazol-1-il}-N-(3,4-difluor-bencil)-acetamida; HPLC-MS  $[M+H]^+$  490.2;

### Ejemplo 5

Producción de 6-(2-{2-amino-5-[1-(2-oxo-2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-3-il}-3H-benzimidazol-5-il)-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona ("A28")



- 15 5.1 En un recipiente de microondas llenado con argón, 200 mg (0,806 mmol) de 2-amino-5-yodo-piridina-3-carbaldehído y 501 mg (1,570 mmol) de 1-piperidin-1-il-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-il]-etanona se disuelven en 4 ml de N,N-dimetilformamida y se mezclan con 2,5 ml (5 mmol) de solución de carbonato de sodio 2M y 93,2 mg (0,081 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)-paladio(0). La solución de reacción se irradia 30 minutos a 120°C con microondas en el Biotage Smith Synthesizer. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se mezcla con agua y se filtra. El filtrado se extrae tres veces con éster acético y las fases orgánicas combinadas se lavan 2 veces con agua, se secan con sulfato de sodio y se evaporan formando un residuo. El

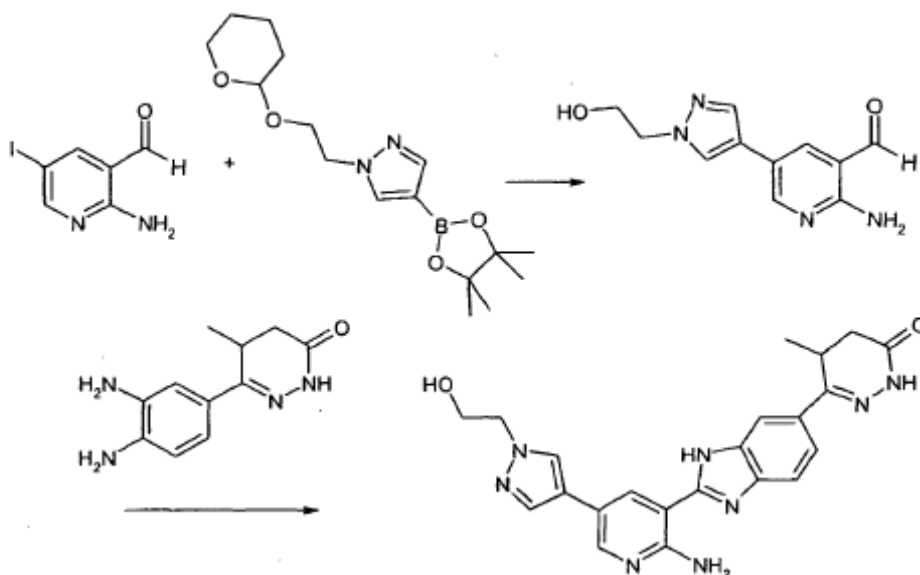
residuo oleoso se purifica mediante RP-HPLC y se obtiene 2-amino-5-[1-(2-oxo-2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-3-carbaldehído como polvo amarillento; ESI-MS  $[M+H]^+$  314.2.

5.2 Una solución de 70 mg (0,223 mmol) de 2-amino-5-[1-(2-oxo-2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-3-carbaldehído y 58,51 mg (0,268 mmol) de 6-(3,4-diamino-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona en 3 ml de DMF se mezcla con 110,07  $\mu$ l (0,558 mmol) de solución de sulfito ácido de sodio al 38-40% y se irradia 30 minutos a 120°C con microondas en el Biotage SmithSynthesizer. La mezcla de reacción se enfría hasta alcanzar la temperatura ambiente y se mezcla con agua. El precipitado se separa mediante filtración, se lava con agua y a continuación se seca. El residuo se purifica mediante RP-HPLC: 6-(2-{2-amino-5-[1-(2-oxo-2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-3-il}-3H-benzimidazol-5-il)-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona como sustancia sólida amarilla; HPLC-MS  $[M+H]^+$  512.2;

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$  + TFA- $d_4$ )  $\delta$  [ppm] 9.05 (d, J = 2.1, 1H), 8.41 (d, J = 2.0, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 8.08 - 8.03 (m, 1 H), 7.98 (d, J = 0.6, 1 H), 7.87 (dd, J = 8.7, 1.6, 1 H), 7.72 (d, J = 8.7, 1 H), 5.19 (s, 2H), 3.54 - 3.40 (m, 5H), 2.76 - 2.69 (m, 1H), 2.28 (d, J = 15.7, 1 H), 1.63 - 1.40 (m, 6H), 1.14 (d, J = 7.3, 3H).

De forma análoga se obtiene

15 6-(2-{2-amino-5-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-3-il}-3H-benzimidazol-5-il)-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona ("A29")

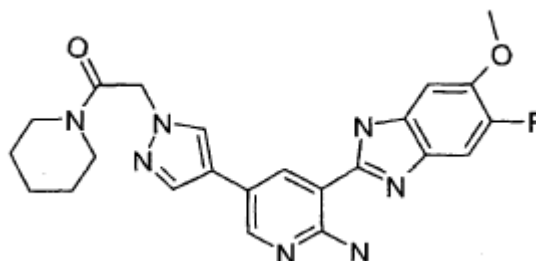


HPLC-MS  $[M+H]^+$  431.2;

20  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$  + TFA- $d_4$ )  $\delta$  [ppm] 9.09 (d, J = 2.0, 1H), 8.47 (d, J = 2.0, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 8.11 (d, J = 1.0, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.92 (dd, J = 8.7, 1.6, 1 H), 7.79 (d, J = 8.6, 1 H), 4.26 (t, J = 5.4, 2H), 3.83 (t, J = 5.4, 2H), 3.56 (p, J = 7.1, 1 H), 2.78 (dd, J = 16.8, 6.8, 1H), 2.33 (d, J = 15.6, 1 H), 1.19 (d, J = 7.3, 3H).

De forma análoga se obtiene

2-{4-[6-amino-5-(5-fluor-6-metoxi-1H-benzimidazol-2-il)-piridin-3-il]-pirazol-1-il}-1-piperidin-1-il-etanona ("A30")

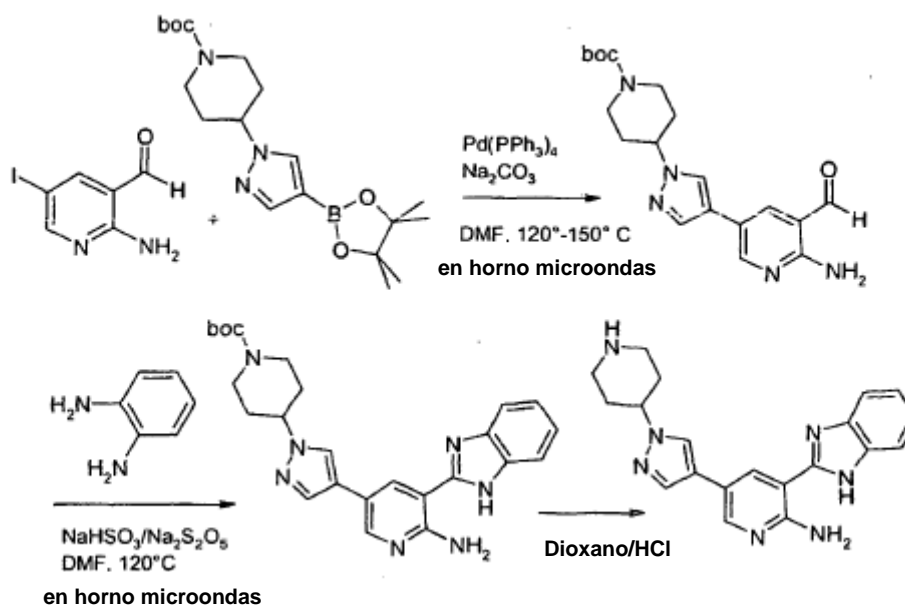


HPLC-MS  $[M+H]^+$  450.2;

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6 + \text{TFA-d}_1$ )  $\delta$  [ppm] 9.05 (d,  $J = 2.0$ , 1 H), 8.44 (d,  $J = 2.0$ , 1H), 8.23 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.60 (d,  $J = 10.9$ , 1 H), 7.40 (d,  $J = 7.7$ , 1 H), 5.25 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.51 (s, 4H), 1.69 - 1.47 (m, 6H).

## 5 Ejemplo 6

Producción de 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-(1-piperidin-4-yl-1H-pirazol-4-yl)piridin-2-ilamina ("A31", ejemplo de comparación) [vía 1 ruta A]



### 6.1 Acoplamiento de Suzuki:

- 10 En un recipiente de microondas llenado con nitrógeno, 150 mg (0,605 mmol) de 2-amino-5-yodo-piridin-3-carbaldehído y 413 mg (1,089 mmol) de 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3]dioxolan-2-il)-pirazol-1-il]-piperidin-1-ácido carboxílico terc- butil-éster se disuelven en 2,3 ml de N,N-dimetilformamida y se mezclan con 1,7 ml (3,4 mmol) de solución de carbonato de sodio 2M y 35 mg (0,030 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)-paladio(0). La solución de reacción se irradia 30 minutos a 120°C con microondas en el Biotage Smith Synthesizer. La mezcla de reacción se enfría hasta alcanzar la temperatura ambiente y se filtra. El filtrado se evapora formando un residuo. El residuo oleoso se purifica mediante RP-HPLC y se obtiene 4-[4-(6-amino-5-formil-piridin-3-il)-pirazol-1-il]-piperidin-1-ácido carboxílico terc- butil-éster; HPLC-MS  $[M+H]^+$  372.2.
- 15

### 6.2 Ciclización para formar benzimidazol:

- 20 Una solución de 84,1 mg (0,226 mmol) de 4-[4-(6-amino-5-formil-piridin-3-il)-pirazol-1-il]-piperidin-1-ácido carboxílico terc- butil-éster y 29,4 mg (0,272 mmol) de o-fenilen-diamina en 4 ml de DMF se mezcla con 133,8  $\mu\text{l}$  (0,679 mmol) de solución de sulfito ácido de sodio al 38-40% y se irradia 30 minutos a 120°C con microondas en el Biotage SmithSynthesizer. La mezcla de reacción se enfría hasta alcanzar la temperatura ambiente y se evapora formando un residuo. El residuo se purifica mediante RP- HPLC: 4-{4-[6-amino-5-(1H-benzimidazol-2-il)-piridin-3-il]-pirazol-1-il}-piperidin-1-ácido carboxílico terc- butil-éster; HPLC-MS  $[M+H]^+$  460.2.

## 6.3 Disociación de BOC:

41,8 mg (0,091 mmol) de 4-{4-[6-amino-5-(1H-benzimidazol-2-il)-piridin-3-il]-pirazol-1-il}-piperidin-1-ácido carboxílico terc- butil-éster se mezclan con 5 ml de HCl en dioxano y se agita 14 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evapora formando un residuo y se mezcla con agua. La fase acuosa se regula a un pH>10 con NaOH 2N y se extrae 3 veces con éster acético. Las fases orgánicas se secan mediante sulfato de sodio, se filtran y se evaporan. El residuo se liofiliza. Se obtiene 3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina como base libre; HPLC-MS [M+H]<sup>+</sup> 360.2;

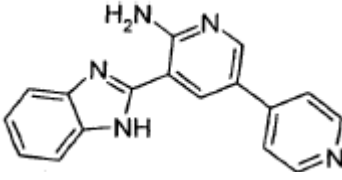
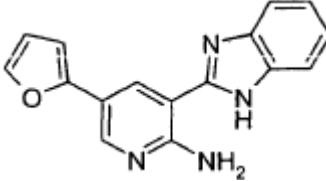
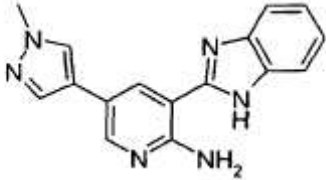
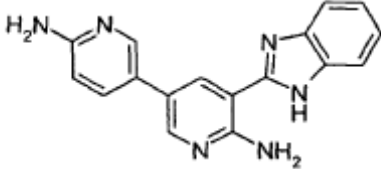
5

10

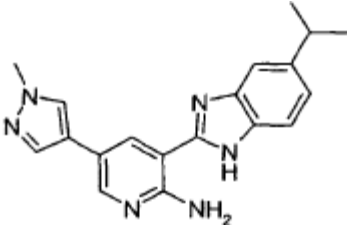
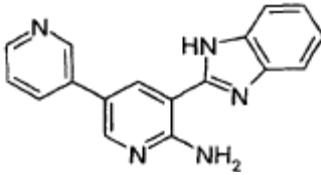
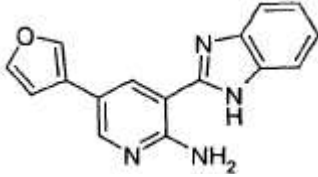
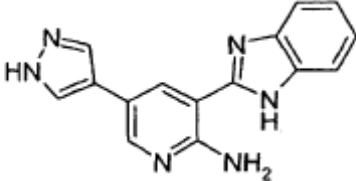
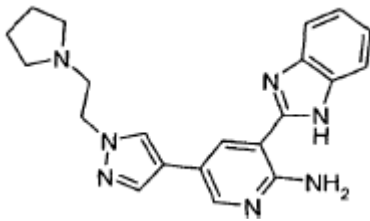
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> + TFA-d<sub>1</sub>) δ[ppm] 9.04 (d, J = 2.1, 1H), 8.45 (d, J = 2.1, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.75 (dd, J = 6.1, 3.1, 2H), 7.36 (dd, J = 6.1, 3.1, 2H), 4.62 - 4.54 (m, 1H), 3.45 (d, J = 13.0, 2H), 3.15 (td, J = 12.6, 2.9, 2H), 2.27 (dd, J = 13.3, 2.9, 2H), 2.23 - 2.12 (m, 2H).

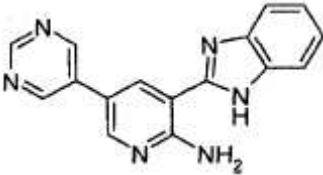
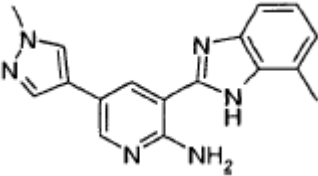
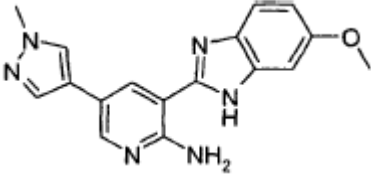
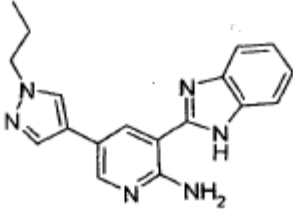
Por lo general, la disociación de Boc se efectúa con los métodos estándar de HCl en dioxano 4N o TFA/DCM y las sustancias se aíslan como base libre o como sal de HCl o de TFA.

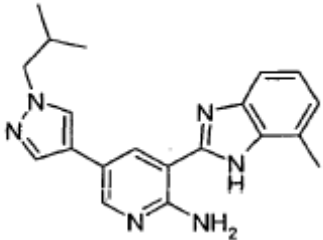
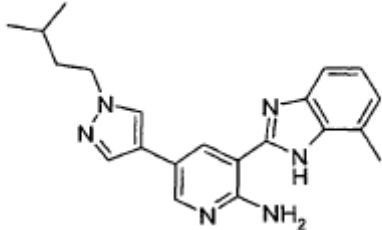
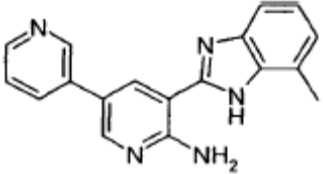
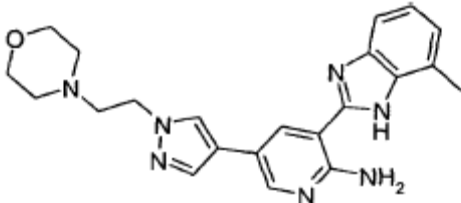
De forma análoga se obtienen los siguientes compuestos

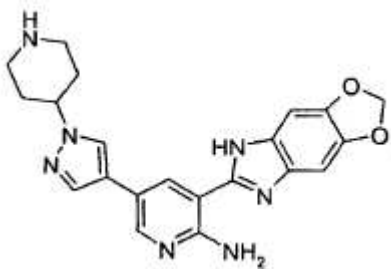
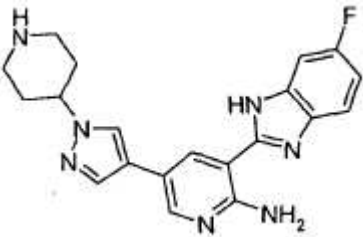
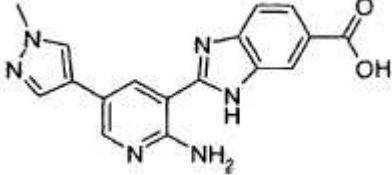
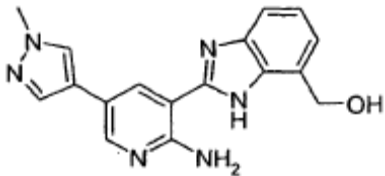
Nº	Nombre y/o estructura	Análítica
"A32" (ejemplo de comparación)	5-(1 H-benzimidazol-2-il)-[3,4']bipiridinil-6-ilamina 	HPLC-MS [M+H] <sup>+</sup> 288.0
"A33" (ejemplo de comparación)	3-(1 H-benzimidazol-2-il)-5-furan-2-il-piridin-2-ilamina 	HPLC-MS [M+H] <sup>+</sup> 277.1
"A34" (ejemplo de comparación)	3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin- 2-ilamina 	HPLC-MS [M+H] <sup>+</sup> 291,2
<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> + TFA-d <sub>1</sub> ) δ [ppm] 9.01 (d, J = 2.1, 1H), 8.39 (d, J = 2.1, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.96 (d, J = 0.6, 1H), 7.74 (dd, J = 6.1, 3.1, 2H), 7.35 (dd, J = 6.1, 3.2, 2H), 3.91 (s, 3H).		
"A35" (ejemplo de comparación)	5-(1H-benzimidazol-2-il)-[3,3']bipiridinil-6,6'-diamina 	HPLC-MS [M+H] <sup>+</sup> 303.1

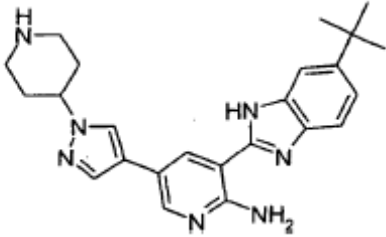
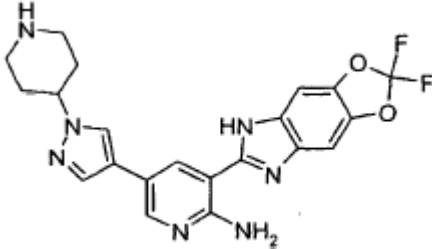
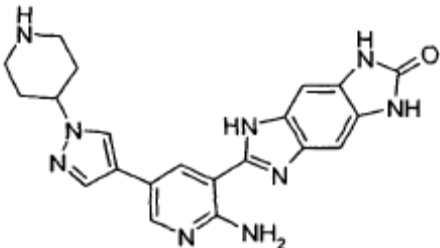
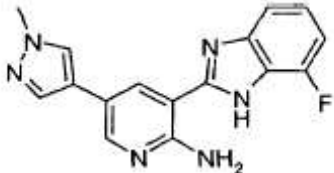


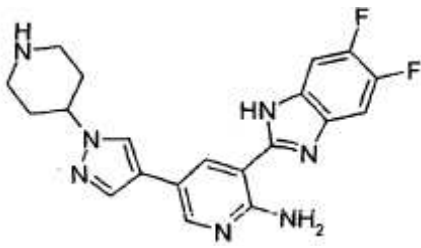
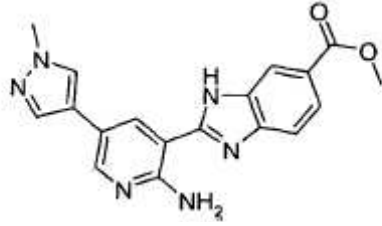
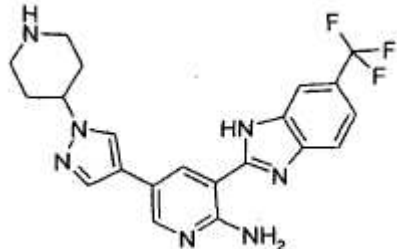
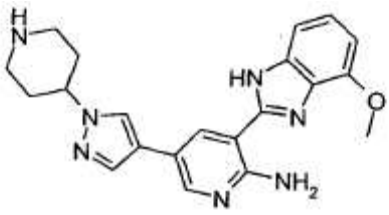
Nº	Nombre y/o estructura	Analítica
"A36" (ejemplo de comparación)	3-(5-isopropil-1H-benzimidazol-2-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina 	HPLC-MS [M+H] <sup>+</sup> 333,2
"A37" (ejemplo de comparación)	5-(1H-benzimidazol-2-il)-[3,3']bipiridinil-6-ilamina 	HPLC-MS [M+H] <sup>+</sup> 288.2
"A38" (ejemplo de comparación)	3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-furan-3-il-piridin-2-ilamina 	HPLC-MS [M+H] <sup>+</sup> 277.2
"A39" (ejemplo de comparación)	3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-(1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina 	HPLC-MS [M+H] <sup>+</sup> 277.2
	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> + TFA-d <sub>4</sub> ) δ [ppm] 9.05 (d, J = 2.1, 1H), 8.45 (d, J = 2.1, 1H), 8.20 (s, 2H), 7.73 (dd, J = 6.1, 3.1, 2H), 7.36 (dd, J = 6.1, 3.1, 2H)	
"A40" (ejemplo de comparación)	3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1Hpirazol- 4-il]-piridin-2-ilamina 	HPLC-MS [M+H] <sup>+</sup> 374,2

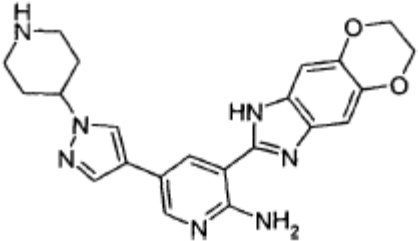
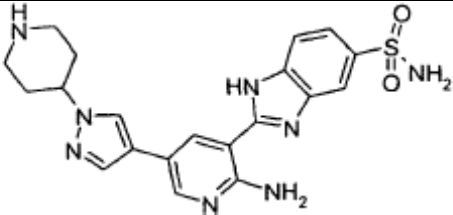
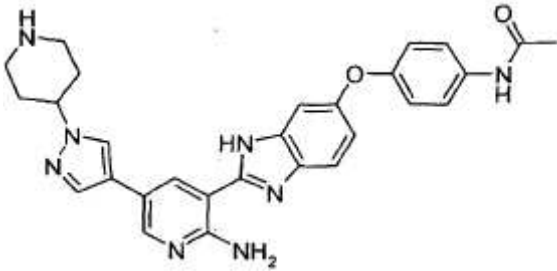
Nº	Nombre y/o estructura	Analítica
"A41" (ejemplo de comparación)	3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-pirimidin-5-il-piridin-2-ilamina 	HPLC-MS [M+H] <sup>+</sup> 289,2
"A42" (ejemplo de comparación)	3-(7-metil-1H-benzimidazol-2-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina 	HPLC-MS [M+H] <sup>+</sup> 305,2
<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> + TFA-d <sub>4</sub> ) δ [ppm] 9.03 (d, J = 2.1, 1H), 8.41 (d, J = 2.1, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.97 (d, J = 0.5, 1H), 7.54 (d, J = 8.1, 1H), 7.27 (t, J = 7.7, 1H), 7.16 (d, J = 7.3, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.62 (s, 3H)		
"A43" (ejemplo de comparación)	3-(6-metoxi-1H-benzimidazol-2-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina 	HPLC-MS [M+H] <sup>+</sup> 321,2
<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> + TFA-d <sub>4</sub> ) δ [ppm] 8.95 (d, J = 2.1, 1H), 8.37 (d, J = 2.1, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.95 (d, J = 0.6, 1H), 7.64 (d, J = 8.8, 1H), 7.19 (d, J = 2.3, 1H), 7.00 (dd, J = 8.9, 2.4, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.84 (s, 3H)		
"A44" (ejemplo de comparación)	3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-(1-propil-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina 	HPLC-MS [M+H] <sup>+</sup> 319,2

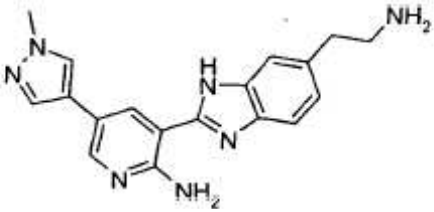
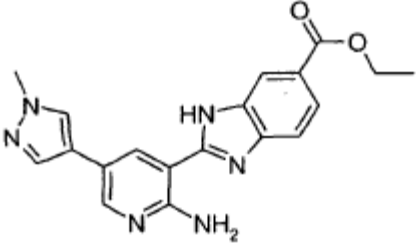
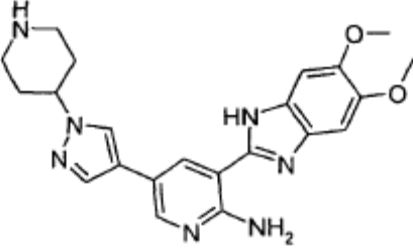
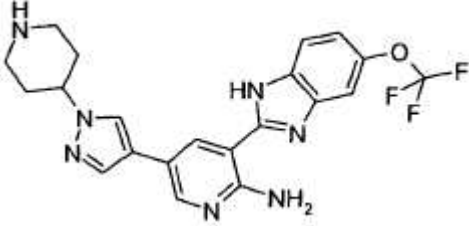
Nº	Nombre y/o estructura	Analítica
"A45" (ejemplo de comparación)	5-(1-isobutil-1H-pirazol-4-il)-3-(7-metil-1H-benzimidazol-2-il)-piridin-2-ilamina 	HPLC-MS [M+H] <sup>+</sup> 347,2
"A46" (ejemplo de comparación)	3-(7-metil-1H-benzimidazol-2-il)-5-[1-(3-metil-butil)-1Hpirazol- 4-il]-piridin-2-ilamina 	HPLC-MS [M+H] <sup>+</sup> 361,2
"A47" (ejemplo de comparación)	5-(7-metil-1H-benzimidazol-2-il)-[3,3']bipiridinil-6-ilamina	HPLC-MS [M+H] <sup>+</sup> 302,0
		
"A48" (ejemplo de comparación)	3-(7-metil-1H-benzimidazol-2-il)-5-[1-(2-morfolin-4-iletil)- 1H-pirazol-4-il]-piridin-2-ilamina 	HPLC-MS [M+H] <sup>+</sup> 404,2

Nº	Nombre y/o estructura	Analítica
"A49"	3-(5H-[1,3]dioxolo[4',5':4,5]benzo[1,2-d]imidazol-6-il)-5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina 	HPLC-MS [M+H] <sup>+</sup> 404,2
"A50" (ejemplo de comparación)	3-(6-fluor-1H-benzimidazol-2-il)-5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina  Hidrocloruro	HPLC-MS [M+H] <sup>+</sup> 378.2
"A51" (ejemplo de comparación)	2-[2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-3Hbenzimidazol-5-ácido carboxílico	HPLC-MS [M+H] <sup>+</sup> 335,2
		
<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> + TFA-d <sub>1</sub> ) δ [ppm] 9.07 (d, J = 2.1, 1H), 8.42 (d, J = 2.1, 1H), 8.33 (dd, J = 1.5, 0.6, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.00 - 7.95 (m, 2H), 7.78 (dd, J = 8.5, 0.6, 1H), 3.92 (s, 3H)		
"A52" (ejemplo de comparación)	{2-[2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-3Hbenzimidazol-4-il}-metanol 	HPLC-MS [M+H] <sup>+</sup> 321,2

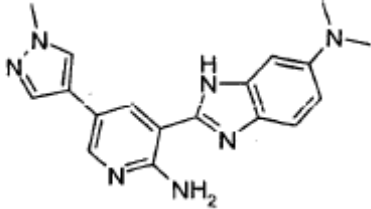
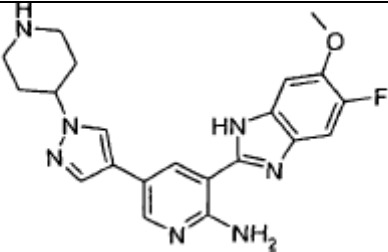
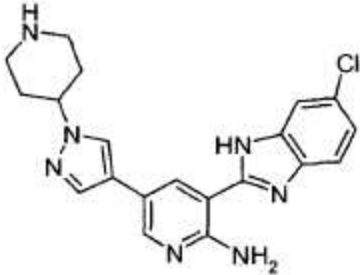
Nº	Nombre y/o estructura	Analítica
"A53" (ejemplo de comparación)	<p data-bbox="475 360 1225 416">3-(6-terc-butil-1H-benzimidazol-2-il)-5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina</p> 	HPLC-MS [M+H] <sup>+</sup> 416,2
"A54"	<p data-bbox="475 786 1257 842">3-(2,2-difluor-5H[1,3]dioxolo[4',5']benzo[1,2-d]imidazol-6-il)-5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina</p>  <p data-bbox="778 1160 916 1189">Hidrocloruro</p>	HPLC-MS [M+H] <sup>+</sup> 440,2
"A55"	<p data-bbox="475 1225 1230 1281">6-[2-amino-5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]3,5-dihidro-1H-benzo[1,2-d;4,5-d']diimidazol-2-ona</p>  <p data-bbox="778 1601 916 1630">Hidrocloruro</p>	HPLC-MS [M+H] <sup>+</sup> 489,2
"A56" (ejemplo de comparación)	<p data-bbox="475 1664 1251 1693">3-(7-fluor-1H-benzimidazol-2-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina</p> 	HPLC-MS [M+H] <sup>+</sup> 309,2

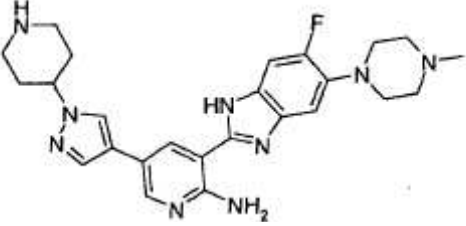
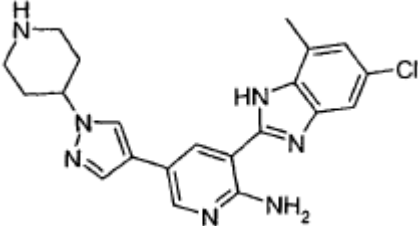
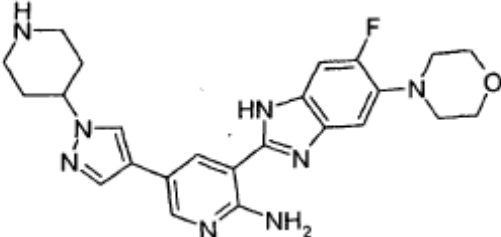
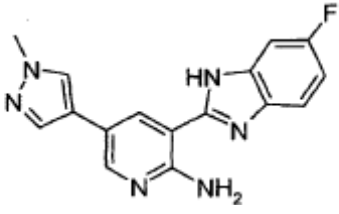
Nº	Nombre y/o estructura	Analítica
"A57" (ejemplo de comparación)	<p>3-(5,6-difluor-1H-benzimidazol-2-il)-5-(1-piperidin-4-il-1Hpirazol- 4-il)-piridin-2-ilamina</p>  <p>Hidrocloruro</p>	HPLC-MS [M+H] <sup>+</sup> 396,2
"A58" (ejemplo de comparación)	<p>2-[2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-3Hbenzimidazol- 5-ácido carboxílico-metil éster</p> 	ESI-MS [M+H] <sup>+</sup> 349,3
"A59" (ejemplo de comparación)	<p>5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-3-(6-trifluormetil-1Hbenzimidazol- 2-il)-piridin-2-ilamina</p>  <p>Hidrocloruro</p>	HPLC-MS [M+H] <sup>+</sup> 428,2
"A60" (ejemplo de comparación)	<p>3-(4-metoxi-1H-benzimidazol-2-il)-5-(1-piperidin-4-il-1Hpirazol- 4-il)-piridin-2-ilamina</p>  <p>Hidrocloruro</p>	HPLC-MS [M+H] <sup>+</sup> 390,2

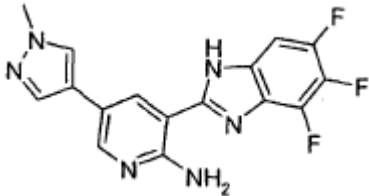
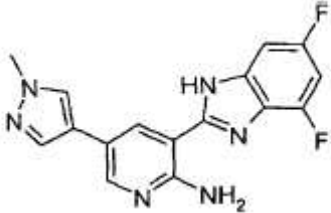
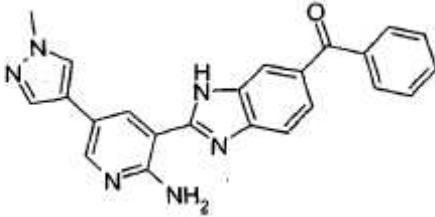
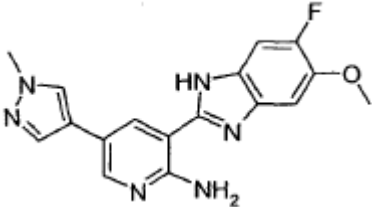
Nº	Nombre y/o estructura	Analítica
	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> + TFA-d <sub>4</sub> ) δ [ppm] 9.16 (d, J = 2.0, 1H), 8.47 (d, J = 1.8, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.11 (d, J = 0.7, 1H), 7.39 - 7.29 (m, 2H), 6.95 (d, J = 7.0, 1H), 4.67 - 4.57 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.51 (dt, J = 6.2, 2.8, 2H), 3.20 (td, J = 12.6, 3.5, 2H), 2.36 - 2.20 (m, 4H)	
"A61"	3-(6,7-dihidro-1H-5,8-dioxa-1,3-diazaciclopenta[b]naftalin-2-il)-5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina  Hidrocloruro	HPLC-MS [M+H] <sup>+</sup> 418,3
"A62" (ejemplo de comparación)	2-[2-amino-5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-1Hbenzimidazole-5-ácido sulfónico- amida	HPLC-MS [M+H] <sup>+</sup>
	 Formiato	439,2
"A63" (ejemplo de comparación)	N-(4-{2-[2-amino-5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-3H-benzimidazol-5-iloxi}-fenil)-acetamida  Formiato	HPLC-MS [M+H] <sup>+</sup> 509,2

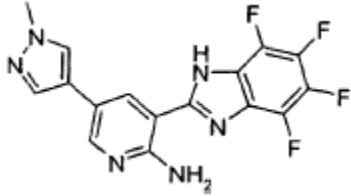
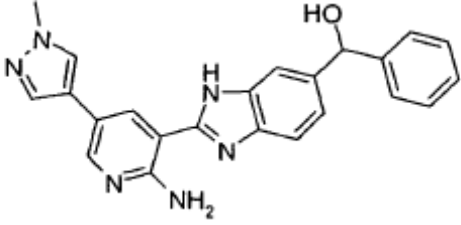
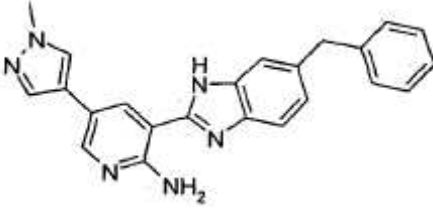
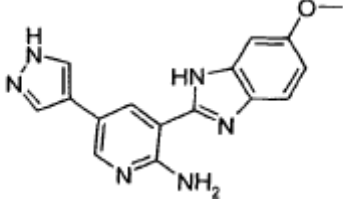
Nº	Nombre y/o estructura	Analítica
"A64" (ejemplo de comparación)	<p>3-[6-(2-amino-etil)-1H-benzimidazol-2-il]-5-(1-metil-1Hpirazol- 4-il)-piridin-2-ilamina</p>  <p>Trifluoracetato</p>	<p>APCI-MS [M+H]<sup>+</sup> 334,3</p>
"A65" (ejemplo de comparación)	<p>2-[2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-3Hbenzimidazole- 5-ácido carboxílico- etil éster</p>  <p>Trifluoracetato</p>	<p>APCI-MS [M+H]<sup>+</sup> 363,2</p>
"A66" (ejemplo de comparación)	<p>3-(5,6-dimetoxi-1H-benzimidazol-2-il)-5-(1-piperidin-4-il-1Hpirazol-4-il)-piridin-2-ilamina</p>  <p>Hidrocloruro</p>	<p>HPLC-MS [M+H]<sup>+</sup> 420,2</p>
"A67" (ejemplo de comparación)	<p>5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-3-(5-trifluorometoxi-1Hbenzimidazol- 2-il)-piridin-2-ilamina</p>  <p>Formiato</p>	<p>HPLC-MS [M+H]<sup>+</sup> 444,2</p>



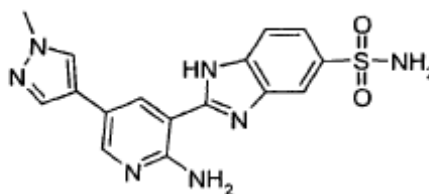
Nº	Nombre y/o estructura	Analítica
"A68" (ejemplo de comparación)	{2-[2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-3Hbenzimidazol- 5-il}- dimetil-amina  Trifluoracetato	APCI-MS [M+H] <sup>+</sup> 334,4
"A69" (ejemplo de comparación)	3-(5-fluor-6-metoxi-1H-benzimidazol-2-il)-5-(1-piperidin-4-il- 1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina	HPLC-MS [M+H] <sup>+</sup> 408,2
	 Hidrocloruro	
<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> + TFA-d <sub>1</sub> ) δ [ppm] 9.10 (d, J = 2.0, 1H), 8.45 (d, J = 2.0, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.63 (d, J = 11.1, 1H), 7.41 (d, J = 7.7, 1H), 4.65 - 4.55 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.47 (dd, J = 9.6, 3.6, 2H), 3.17 (td, J = 12.6, 2.9, 2H), 2.23 (dtd, J = 25.5, 13.4, 3.2, 4H)		
"A70" (ejemplo de comparación)	3-(6-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-5-(1-piperidin-4-il-1Hpirazol- 4-il)-piridin- 2-ilamina  Hidrocloruro	HPLC-MS [M+H] <sup>+</sup> 394,2

Nº	Nombre y/o estructura	Analítica
"A71"	<p data-bbox="454 360 1243 416">3-[6-fluor-5-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina</p>  <p data-bbox="783 707 914 734">Hidrocloruro</p>	<p data-bbox="1289 360 1433 416">APCI-MS [M+H]<sup>+</sup> 476,3</p>
"A72" (ejemplo de comparación)	<p data-bbox="454 770 1243 826">3-(5-cloro-7-metil-1H-benzimidazol-2-il)-5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina</p>  <p data-bbox="783 1122 914 1149">Hidrocloruro</p>	<p data-bbox="1289 770 1433 826">HPLC-MS [M+H]<sup>+</sup> 408,2</p>
"A73"	<p data-bbox="454 860 1243 916">3-(6-fluor-5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)-5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina</p>  <p data-bbox="783 1545 914 1572">Hidrocloruro</p>	<p data-bbox="1289 860 1433 916">HPLC-MS [M+H]<sup>+</sup> 463,2</p>
"A74" (ejemplo de comparación)	<p data-bbox="454 1184 1243 1240">3-(6-fluor-1H-benzimidazol-2-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina</p> 	<p data-bbox="1289 1184 1433 1240">HPLC-MS [M+H]<sup>+</sup> 309,2</p>

Nº	Nombre y/o estructura	Analítica
"A75" (ejemplo de comparación)	5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(4,5,6-trifluor-1-benzimidazol-2-il)-piridin-2-ilamina 	HPLC-MS [M+H] <sup>+</sup> 345,2
"A76" (ejemplo de comparación)	3-(4,6-difluor-1H-benzimidazol-2-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina	HPLC-MS [M+H] <sup>+</sup> 327,2
		
"A77" (ejemplo de comparación)	{2-[2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-3Hbenzimidazol-5-il}- fenil-metanona  Trifluoracetato	ESI-MS [M+H] <sup>+</sup> 395,2
"A78" (ejemplo de comparación)	3-(6-fluor-5-metoxi-1H-benzimidazol-2-il)-5-(1-metil-1Hpirazol- 4-il)-piridin-2-ilamina	HPLC-MS [M+H] <sup>+</sup> 339,2
		
<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> + TFA-d <sub>1</sub> ) δ [ppm] 9.02 (d, J = 2.0, 1H), 8.39 (d, J = 2.0, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.61 (d, J = 11.0, 1H), 7.41 (d, J = 7.7, 1H), 3.96 (d, J = 4.7, 6H)		

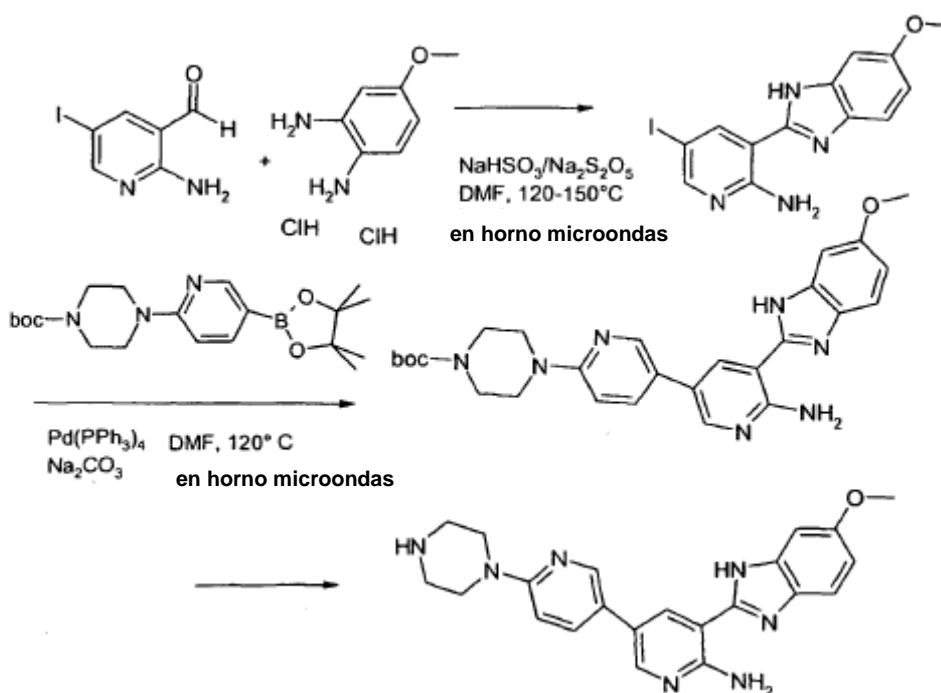
Nº	Nombre y/o estructura	Analítica
"A79" (ejemplo de comparación)	5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(4,5,6,7-tetrafluor-1Hbenzimidazol- 2-il)-piridin-2-ilamina 	HPLC-MS [M+H] <sup>+</sup> 363,2
"A80" (ejemplo de comparación)	{2-[2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-3Hbenzimidazol- 5-il}-fenil-metanol 	ESI-MS [M+H] <sup>+</sup> 397.2
"A81" (ejemplo de comparación)	3-(6-bencil-1H-benzimidazol-2-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4- il)-piridin-2-ilamina 	ES-MM [M+H] <sup>+</sup> 381.3
"A82" (ejemplo de comparación)	3-(6-metoxi-1H-benzimidazol-2-il)-5-(1H-pirazol-4- il)-piridin-2-ilamina 	HPLC-MS [M+H] <sup>+</sup> 307,2

Nº	Nombre y/o estructura	Análítica
"A83" (ejemplo de comparación)	2-[2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-piridin-3-il)-1H-benzimidazol-5-ácido sulfónico-amida]	HPLC-MS [M+H] <sup>+</sup> 370,0



### Ejemplo 7

5 Producción de 5-(6-metoxi-1H-benzimidazol-2-il)-6'-piperazin-1-il-[3,3']bipiridinil-6-ilamina ("A84", ejemplo de comparación) [vía 1 ruta B]



#### 7.1 Ciclización para formar benzimidazol:

10 Una solución de 1,355 g (5,462 mmol) de 2-amino-5-yodo-piridin-3-carbaldehído y 1,412 g (6,554 mmol) de 4-metoxi-fenil-1,2-diamina dihidrocloruro en 17 ml de DMF se mezcla con 3 ml (15,222 mmol) de solución de sulfito ácido de sodio al 38-40% y se irradia 30 minutos a 150°C con microondas en el Biotage SmithSynthesizer. La mezcla de reacción se enfría hasta alcanzar la temperatura ambiente y se evapora formando un residuo. El residuo se mezcla con agua y se extrae 3 veces con éster acético. Las fases orgánicas combinadas se secan mediante sulfato de sodio, se filtran y se evaporan formando un residuo. Se cristaliza entonces a partir de MTBE: 5-yodo-3-(5-metoxi-1H-benzimidazol-2-il)-piridin-2-ilamina; HPLC-MS [M+H]<sup>+</sup> 367,0.

#### 15 7.2 Acoplamiento de Suzuki:

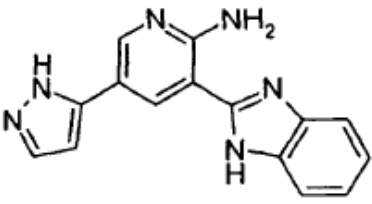
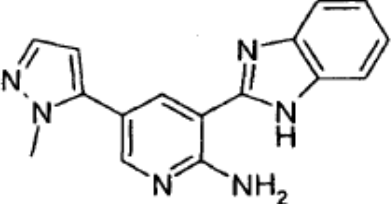
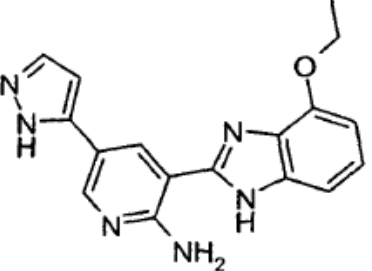
En un recipiente de microondas llenado con nitrógeno, 128,87 mg (0,273 mmol) de 5-yodo-3-(5-metoxi-1H-benzimidazol-2-il)-piridin-2-ilamina y 191,38 mg (0,492 mmol) de 4-[5-(4,4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-ácido carboxílico-terc-butil éster se suspenden en 2,5 ml de N,N-dimetilformamida y se

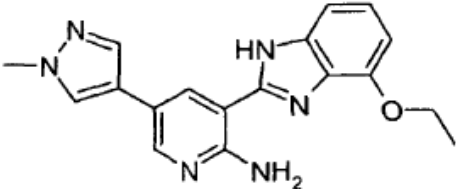
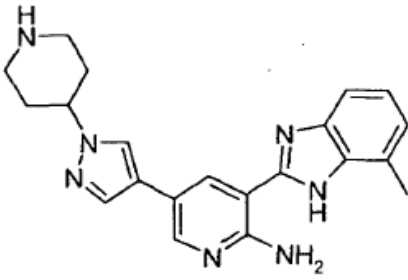
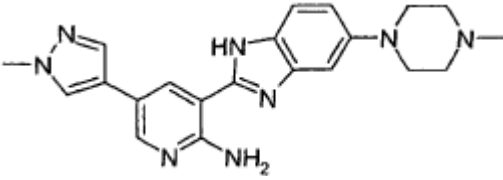
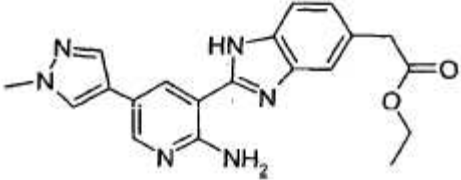
- mezclan con 0,6 ml (1,2 mmol) de solución de carbonato de sodio 2M y 31,5 mg (0,027 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)-paladio(0). La solución de reacción se irradia 30 minutos a 120°C con microondas en el Biotage Smith Synthesizer. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se diluye con agua/éster acético y se filtra. La fase acuosa se extrae aún 2 veces con éster acético y las fases orgánicas combinadas se secan con sulfato de sodio, se filtran y se evaporan formando un residuo. El residuo se purifica mediante RP-HPLC y se obtiene 4-[6'-amino-5'-(6-metoxi-1H-benzimidazol-2-il)-[3,3']bipiridinil-6-il]-piperazina-1-ácido carboxílico-terc-butil éster.

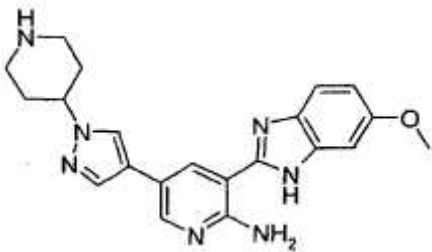
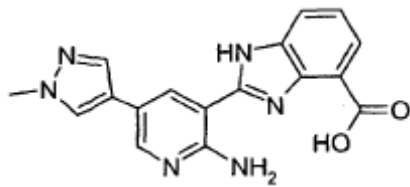
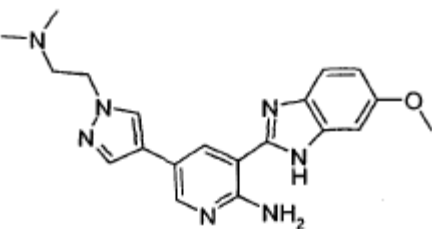
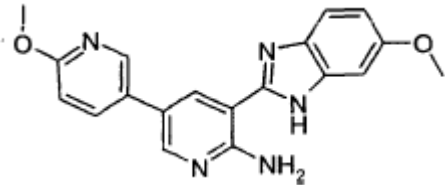
### 7.3 Disociación de BOC:

- 10 4-[6'-amino-5'-(6-metoxi-1H-benzimidazol-2-il)-[3,3']bipiridinil-6-il]-piperazina-1-ácido carboxílico-terc-butyl éster se mezcla con 3 ml de HCl en dioxano 4M y se agita 14 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evapora formando un residuo y se mezcla con agua. La fase acuosa se regula a un pH>10 con NaOH 2N y se extrae con éster acético. Las fases orgánicas se secan mediante sulfato de sodio, se filtran y se evaporan. El residuo se purifica mediante RP- HPLC y se liofiliza. Se obtiene 5-(6-metoxi-1H-benzimidazol-2-il)-6'-piperazina-1-il-[3,3']bipiridinil-6-ilamina como base libre; HPLC-MS [M+H]<sup>+</sup> 402.2.
- 15 Por lo general, la disociación de Boc se efectúa con los métodos estándar de HCl en dioxano 4N o TFA/DCM y las sustancias se aíslan como base libre o como sal de HCl o de TFA.

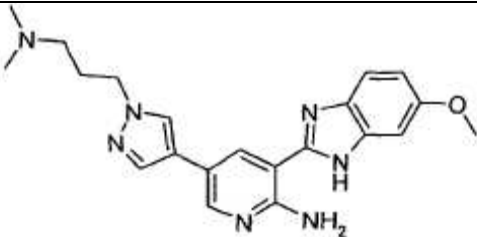
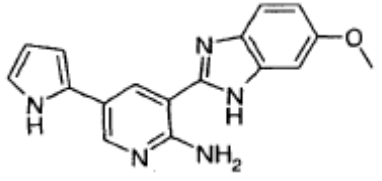
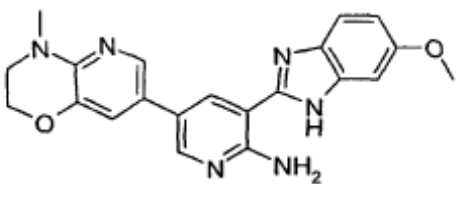
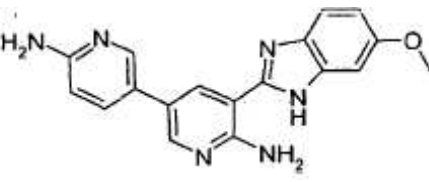
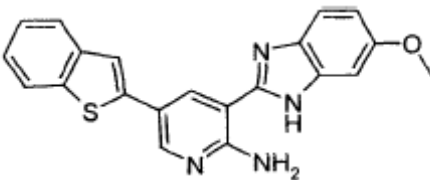
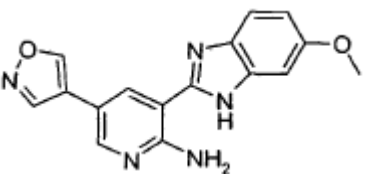
De forma análoga se obtienen los siguientes compuestos

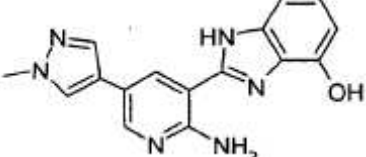
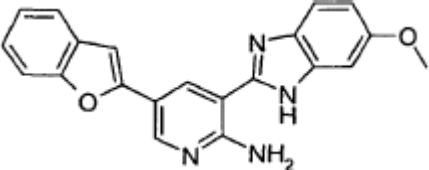
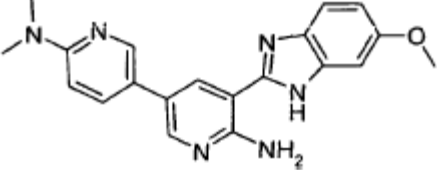
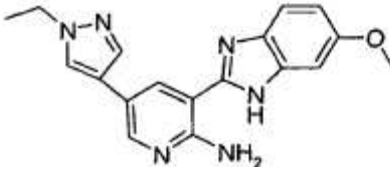
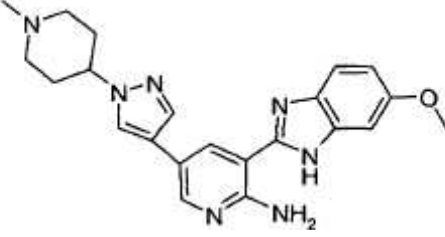
Nº	Nombre y/o estructura	Analítica
"A85" (ejemplo de comparación)	3-(1 H-benzimidazol-2-il)-5-(2H-pirazol-3-il)-piridin-2- ilamina 	ESI-MS [M+H] <sup>+</sup> 277,2
"A86" (ejemplo de comparación)	3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-(2-metil-2H-pirazol-3- il)-piridin-2- ilamina 	HPLC-MS [M+H] <sup>+</sup> 291.2
"A87" (ejemplo de comparación)	3-(4-etoxi-1H-benzimidazol-2-il)-5-(2H-pirazol-3- il)-piridin-2- ilamina 	HPLC-MS [M+H] <sup>+</sup> 321.0

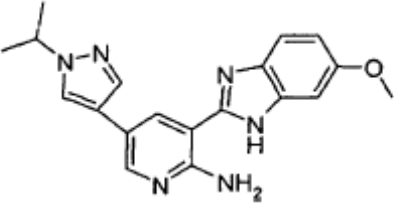
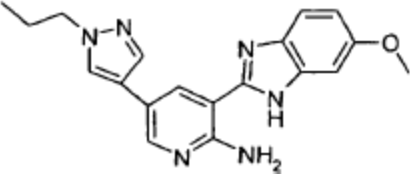
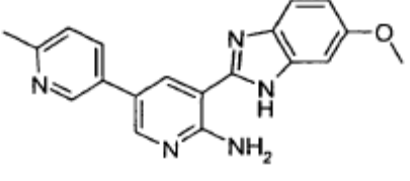
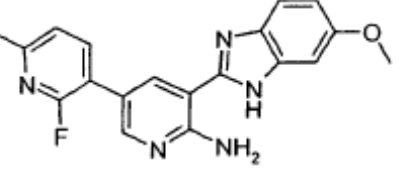
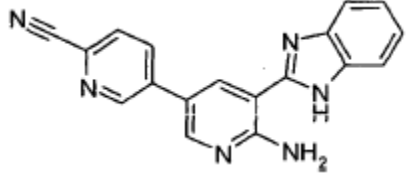
Nº	Nombre y/o estructura	Analítica
"A88" (ejemplo de comparación)	3-(4-etoxi-1H-benzimidazol-2-il)-5-(1-metil-1H-pirazol- 4-il)-piridin-2-ilamina 	HPLC-MS [M+H] <sup>+</sup> 335,2
"A89" (ejemplo de comparación)	3-(7-metil-1H-benzimidazol-2-il)-5-(1-piperidin-4-il-1Hpirazol- 4-il)-piridin-2-ilamina  Hidrocloruro	HPLC-MS [M+H] <sup>+</sup> 374,2
<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> + TFA-d <sub>1</sub> ) δ [ppm] 9.03 (d, J = 2.1, 1H), 8.45 (d, J = 2.1, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.0, 1H), 7.29 - 7.25 (m, 1H), 7.16 (d, J = 7.3, 1H), 4.61 - 4.53 (m, 1H), 3.44 (d, J = 13.1, 2H), 3.14 (td, J = 12.7, 3.2, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.29 - 2.15 (m, 4H)		
"A90"	3-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina 	HPLC-MS [M+H] <sup>+</sup> 389,2
"A91" (ejemplo de comparación)	{2-[2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-1Hbenzimidazol- 5-il}-ácido acético-etil éster 	HPLC-MS [M+H] <sup>+</sup> 377,2

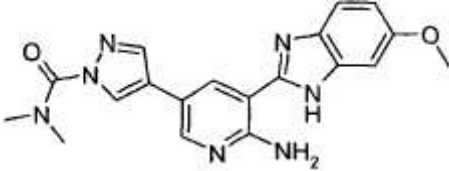
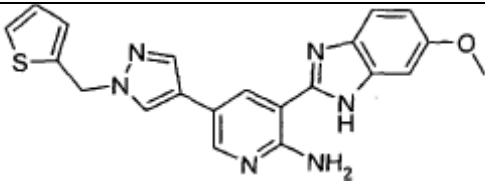
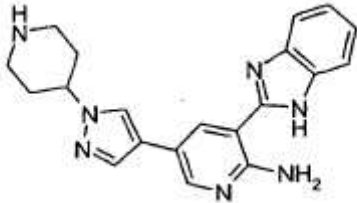
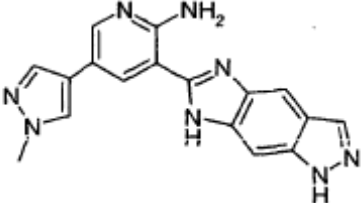
Nº	Nombre y/o estructura	Analítica
"A92" (ejemplo de comparación)	3-(6-metoxi-1H-benzimidazol-2-il)-5-(1-piperidin-4-il-1Hpirazol- 4-il)-piridin-2-ilamina 	HPLC-MS [M+H] <sup>+</sup> 390,2
<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> + TFA-d <sub>4</sub> ) δ [ppm] 9.01 (d, J = 2.0, 1H), 8.45 (d, J = 2.1, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.9, 1H), 7.23 (d, J = 2.3, 1H), 7.03 (dd, J = 8.9, 2.4, 1H), 4.66 - 4.55 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.52 - 3.43 (m, 2H), 3.18 (td, J = 12.8, 3.1, 2H), 2.23 (dtd, J = 15.9, 13.6, 3.6, 4H)		
"A93" (ejemplo de comparación)	2-[2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-1Hbenzimidazol- 4-ácido carboxílico 	HPLC-MS [M+H] <sup>+</sup> 335.2
"A94" (ejemplo de comparación)	5-[1-(2-dimetilamino-etil)-1H-pirazol-4-il]-3-(6-metoxi- 1H-benzimidazol-2-il)-piridin-2-ilamina 	HPLC-MS [M+H] <sup>+</sup> 378,2
"A95" (ejemplo de comparación)	6'-metoxi-5-(6-metoxi-1H-benzimidazol-2- il)-[3,3']bipiridinil-6-ilamina 	HPLC-MS [M+H] <sup>+</sup> 348,2

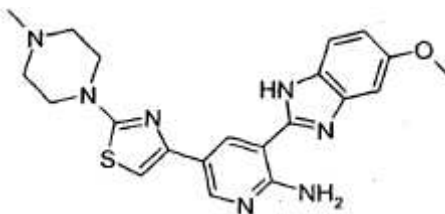


Nº	Nombre y/o estructura	Analítica
"A96" (ejemplo de comparación)	5-[1-(3-dimetilamino-propil)-1H-pirazol-4-il]-3-(6- metoxi-1H-benzimidazol-2-il)-piridin-2-ilamina	HPLC-MS [M+H] <sup>+</sup> 392,2
		
"A97" (ejemplo de comparación)	3-(6-metoxi-1H-benzimidazol-2-il)-5-(1H-pirrol-2- il)-piridin-2-ilamina	HPLC-MS [M+H] <sup>+</sup> 306,2
		
"A98" (ejemplo de comparación)	3-(6-metoxi-1H-benzimidazol-2-il)-5-(4-metil-3,4- dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-piridin-2-ilamina	HPLC-MS [M+H] <sup>+</sup> 389,2
		
"A99" (ejemplo de comparación)	5-(6-metoxi-1H-benzimidazol-2-il)-[3,3']bipiridinil-6,6'- diamina	HPLC-MS [M+H] <sup>+</sup> 333,2
		
"A100" (ejemplo de comparación)	5-benzo[b]tiofen-2-il-3-(6-metoxi-1H-benzimidazol-2- il)-piridin-2-ilamina	HPLC-MS [M+H] <sup>+</sup> 373,0
		
"A101" (ejemplo de comparación)	5-isoxazol-4-il-3-(6-metoxi-1H-benzimidazol-2-il)-piridin- 2-ilamina	ESI-MS [M+H] <sup>+</sup> 308,2
		

Nº	Nombre y/o estructura	Analítica
"A102" (ejemplo de comparación)	2-[2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-1Hbenzimidazol- 4-ol 	HPLC-MS [M+H] <sup>+</sup> 307,2
"A103" (ejemplo de comparación)	5-benzofuran-2-il-3-(6-metoxi-1H-benzimidazol-2- il)-piridin-2-ilamina 	HPLC-MS [M+H] <sup>+</sup> 357,2
"A104" (ejemplo de comparación)	5-(6-metoxi-1H-benzimidazol-2-il)-N6',N6' - dimetil-[3,3']bipiridinil-6,6'- diamina 	HPLC-MS [M+H] <sup>+</sup> 361,2
"A105" (ejemplo de comparación)	5-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-3-(6-metoxi-1H-benzimidazol- 2-il)-piridin-2-ilamina 	HPLC-MS [M+H] <sup>+</sup> 335,2
	Hidrocloruro	
<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> + TFA-d <sub>4</sub> ) δ [ppm] 8.99 (d, J = 2.0, 1H), 8.40 (d, J = 1.9, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.9, 1H), 7.22 (d, J = 2.3, 1H), 7.02 (dd, J = 8.8, 2.4, 1H), 4.23 (q, J = 7.3, 2H), 3.87 (s, 3H), 1.46 (t, J = 7.3, 3H)		
"A106" (ejemplo de comparación)	3-(6-metoxi-1H-benzimidazol-2-il)-5-[1-(1-metilpiperidin- 4-il)-1H-pirazol-4-il]-piridin-2-ilamina  Hidrocloruro	HPLC-MS [M+H] <sup>+</sup> 404,2

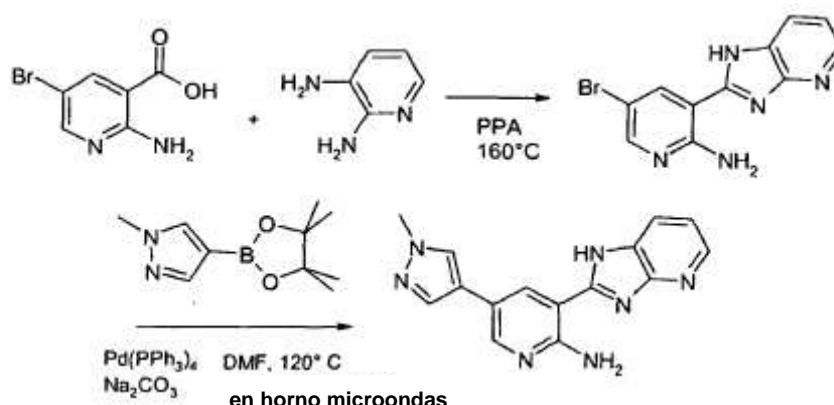
Nº	Nombre y/o estructura	Analítica
		$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- $d_6$ + TFA- $d_4$ ) $\delta$ [ppm] 9.01 (d, J = 2.0, 1H), 8.46 (d, J = 2.0, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.8, 1H), 7.24 (d, J = 2.2, 1H), 7.04 (dd, J = 8.9, 2.4, 1H), 4.61 - 4.53 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.65 (d, J = 12.8, 2H), 3.26 (t, J = 11.9, 2H), 2.91 - 2.86 (m, 3H), 2.40 - 2.19 (m, 4H)
"A107" (ejemplo de comparación)	5-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-3-(6-metoxi-1H-benzimidazol-2-il)-piridin-2-ilamina 	HPLC-MS [M+H] <sup>+</sup> 349,2
		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ + TFA- $d_4$ ) $\delta$ [ppm] 8.97 (d, J = 2.1, 1H), 8.39 (d, J = 2.1, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.98 (d, J = 0.6, 1H), 7.65 (d, J = 8.9, 1H), 7.20 (d, J = 2.3, 1H), 7.00 (dd, J = 8.9, 2.4, 1H), 4.56 (hept, J = 6.7, 1H), 3.85 (s, 3H), 1.48 (d, J = 6.7, 6H)
"A108" (ejemplo de comparación)	3-(6-metoxi-1H-benzimidazol-2-il)-5-(1-propil-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina	HPLC-MS [M+H] <sup>+</sup>
		349,2
"A109" (ejemplo de comparación)	5-(6-metoxi-1H-benzimidazol-2-il)-6'-metil-[3,3']bipiridinil-6-ilamina	HPLC-MS [M+H] <sup>+</sup> 332,2
		
"A110" (ejemplo de comparación)	2'-fluor-5-(6-metoxi-1H-benzimidazol-2-il)-6'-metil-[3,3']bipiridinil-6-ilamina	HPLC-MS [M+H] <sup>+</sup> 350,2
		
"A111" (ejemplo de comparación)	6'-amino-5'-(1H-benzimidazol-2-il)-[3,3']bipiridinil-6- carbonitrilo	HPLC-MS [M+H] <sup>+</sup> 313,2
		

Nº	Nombre y/o estructura	Analítica
"A112" (ejemplo de comparación)	4-[6-amino-5-(6-metoxi-1H-benzimidazol-2-il)-piridin-3- il]-pirazol-1-ácido carboxílico-dimetilamida 	HPLC-MS [M+H] <sup>+</sup> 378,2
"A113" (ejemplo de comparación)	3-(6-metoxi-1H-benzimidazol-2-il)-5-(1-tiofen-2- ilmetil-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina	HPLC-MS [M+H] <sup>+</sup>
		403,2
"A114" (ejemplo de comparación)	3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4- il)-piridin-2-ilamina  Hidrocloruro	EI-MS [M] <sup>+</sup> 359,3
<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> + TFA-d <sub>1</sub> ) δ [ppm] 9.31 (d, J = 2.0, 1H), 8.53 (d, J = 1.9, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 6.1, 3.1, 2H), 7.39 (dd, J = 6.1, 3.1, 2H), 4.66 - 4.55 (m, 1H), 3.47 (d, J = 13.0, 2H), 3.18 (td, J = 12.3, 2.7, 2H), 2.35 - 2.16 (m, 4H)		
"A115"	3-(1,7-dihidro-imidazo[4,5-f]indazol-6-il)-5-(1-metil-1Hpirazol- 4-il)-piridin-2-ilamina 	HPLC-MS [M+H] <sup>+</sup> 331,2

Nº	Nombre y/o estructura	Analítica
"A116" (ejemplo de comparación)	3-(5-metoxi-1H-benzimidazol-2-il)-5-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-tiazol-4-il]-piridin-2-ilamina 	HPLC-MS [M+H] <sup>+</sup> 422,2

### Ejemplo 8

5 Producción de 3-(1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina ("A117", ejemplo de comparación) [vía 2]



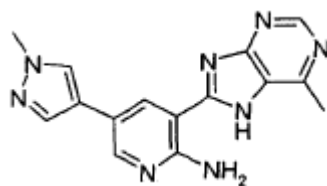
#### 8.1 Ciclización para formar benzimidazol:

10 A 451,5 mg (5 mmol) de ácido polifosfórico se agregan 50 mg (0,230 mmol) de 2-amino-5-bromo-ácido nicotínico y 27,6 mg (0,253 mmol) de piridin-2,3-diamina, y se agita 4 días a 160°C. La mezcla de reacción se enfría hasta alcanzar la temperatura ambiente, se mezcla con agua y se regula a un pH 12 mediante NaOH 1N. El precipitado que se produce se succiona y se seca. Se obtiene 5-bromo-3-(1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-piridin-2-ilamina.

#### 8.2 Acoplamiento de Suzuki:

15 En un recipiente de microondas llenado con nitrógeno, 58 mg (0,200 mmol) de 5-bromo-3-(1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-piridin-2-ilamina y 45,8 mg (0,220 mmol) de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1Hpirazol se suspenden en 2 ml de N,N-dimetilformamida y se mezclan con 0,57 ml (1,142 mmol) 2M de solución de carbonato de sodio y 23,1 mg (0,020 mmol) de tetrakis-(trifenilfosfina)-paladio(0). La solución de reacción se irradia 30 minutos a 120°C con microondas en el Biotage Smith Synthesizer. La mezcla de reacción se evapora formando un residuo; el residuo se purifica mediante RP-HPLC y se obtiene 3-(1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-5-(1-metil-1 H-pirazol- 4-il)-piridin-2-ilamina; HPLC-MS [M+H]<sup>+</sup> 292,2; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> + TFA-d<sub>1</sub>) δ[ppm] 9.16 (d, J = 2.1, 1H), 8.67 (dd, J = 5.3, 1.1, 1 H), 8.56 (d, J = 7.8, 1H), 8.52 (d, J = 2.1, 1H), 8.20 (s, 1 H), 7.99 (s, 1H), 7.65 (dd, J = 8.0, 5.4, 1H) 3.92 (s, 3H).

De forma análoga se obtiene el compuesto 3-(6-metil-7H-purin-8-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina ("A118", ejemplo de comparación)

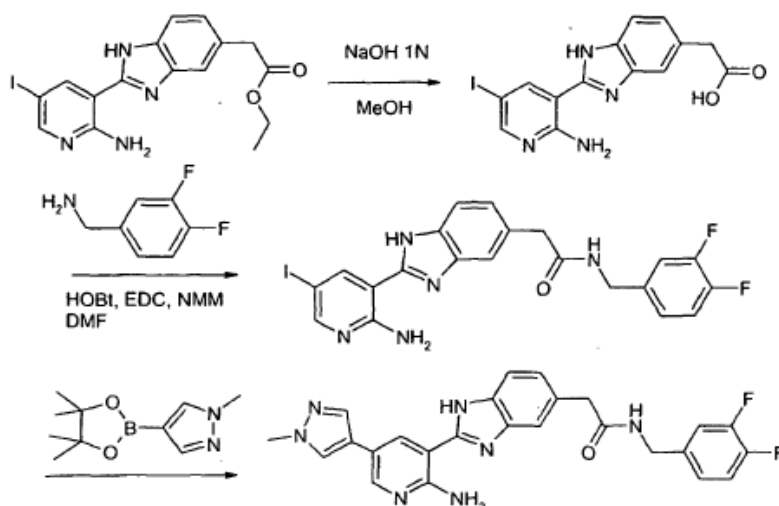


[Condiciones de Suzuki: fosfato de tripotasio -trihidrato en lugar de carbonato de sodio]; HPLC-MS  $[M+H]^+$  307.2;

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]

### Ejemplo 9

- 5 Producción de 2-{2-[2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-1H-benzimidazol-5-il}-N-(3,4-difluor-bencil)-acetamida ("A119")



- 10 9.1 [2-(2-amino-5-yodo-piridin-3-il)-1H-benzimidazol-5-il]-ácido acético-etil éster se produce de forma análoga a la vía 1 ruta B.

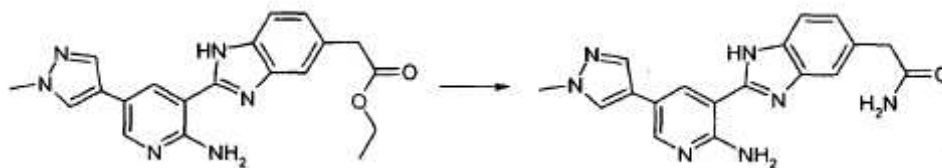
- 15 9.2 51 mg (0,121 mmol) de [2-(2-amino-5-yodo-piridin-3-il)-1 H-benzimidazol-5-il]-ácido acético-etil éster se disuelven en 5 ml de metanol y se mezclan con 242  $\mu\text{l}$  de NaOH 1 N (0,242 mmol). La mezcla de reacción se irradia 10 minutos a 100°C en un aparato de microondas. Después de enfriarse se evapora formando un residuo y se regula a un pH de 4-5 mediante HCl 1 N. El precipitado que se produce se succiona y se seca. Se obtiene [2-(2-amino-5-yodo-piridin-3- il)-1 H-benzimidazol-5-il]-ácido acético; HPLC-MS  $[M+H]^+$  395.0.

- 20 9.3 44 mg de [2-(2-amino-5-yodo-piridin-3-il)-1H-benzimidazol-5-il]-ácido acético (0,112 mmol) se disuelven en 2 ml de DMF. Se agregan 17,5 mg (0,123mmol) de 3,4-difluor-bencilamina, 22,4 mg (0,145 mmol) de HOBT, 23,5 mg (0,123 mmol) de EDC y 12,9  $\mu\text{l}$  (0,117 mmol) de N-metilmorfolina. La mezcla de reacción se agita 3 días a temperatura ambiente y después se mezcla con agua. El precipitado producido se succiona, se lava con agua y se liofiliza. Se obtiene: 2-[2-(2-amino-5-yodo-piridin-3-il)-1H-benzimidazol-5-il]-N-(3,4-difluor-bencil)-acetamida; HPLCMS  $[M+H]^+$  520.0.

- 25 9.4 Bajo condiciones estándar de Suzuki (vía 1 ruta B) se obtiene 2-{2-[2-amino-5-(1-metil-1 H-pirazol- 4-il)-piridin-3-il]-1H-benzimidazol-5-il}-N-(3,4-difluor-bencil)-acetamida HPLC-MS  $[M+H]^+$  474.2;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$  + TFA- $d_4$ )  $\delta$  [ppm] 9.05 (d, J = 2.1, 1H), 8.46 (d, J = 2.1, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.02 (d, J = 0.7, 1H), 7.76 - 7.71 (m, 2H), 7.39 - 7.23 (m, 3H), 7.13 (s, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.72 (s, 2H).

### Ejemplo 10

Producción de 2-{2-[2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-1H-benzimidazol-5-il}-acetamida ("A120")

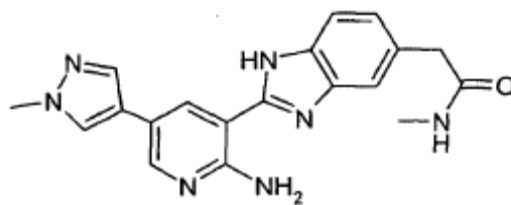


- 5 Una solución de "A91" en metanol se mezcla con un excedente de solución de amoníaco. La mezcla de reacción se agita durante 14 horas a temperatura ambiente. A continuación se separa el disolvente. El residuo se purifica mediante HPLC preparativo. Se obtiene 2-{2-[2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-1H-benzimidazol-5- il}-acetamida trifluoroacetato; APCI-MS [M+H]<sup>+</sup> 348;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> + TFA-d<sub>4</sub>) δ [ppm] 8.98 (d, J = 2.0, 1H), 8.39 (d, J = 2.0, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.4, 1H), 7.63 (d, J = 0.7, 1H), 7.28 (dd, J = 8.4, 1.5, 1 H), 3.92 (s, 3H), 3.56 (s, 2H).

De forma análoga se obtienen los siguientes compuestos

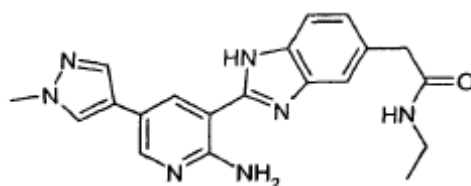
- 10 2-{2-[2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-3H-benzimidazol-5-il}-N-metil-acetamida trifluoroacetato ("A121")



ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> 362.3;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> + TFA-d<sub>4</sub>) δ [ppm] 9.02 (d, J = 2.1, 1H), 8.44 (d, J = 2.1, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 13.8, 4.4, 2H), 7.32 (dd, J = 8.4, 1.4, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 2.64 (s, 3H);

- 15 2-{2-[2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-3H-benzimidazol-5-il}-N-metil-acetamida trifluoroacetato ("A122")

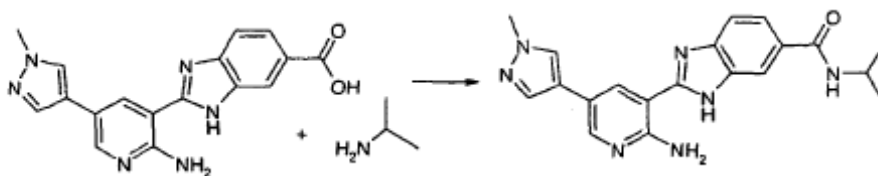


ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> 376.3;

- 20 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> + TFA-d<sub>4</sub>) δ [ppm] 9.02 (d, J = 2.1, 1H), 8.44 (d, J = 2.1, 1H), 8.21 (s, 1 H), 8.00 (d, J = 0.5, 1 H), 7.71 (d, J = 8.4, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.33 (dd, J = 8.4, 1.4, 1 H), 3.95 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 3.13 (q, J = 7.2, 2H), .07 (t, J = 7.2, 3H).

### Ejemplo 11

Producción de 2-[2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-3H-benzimidazol-5-ácido carboxílico-isopropilamida ("A123")



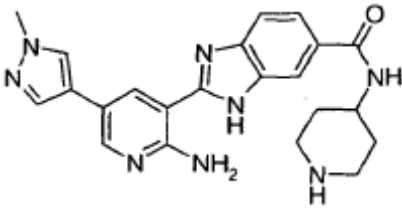
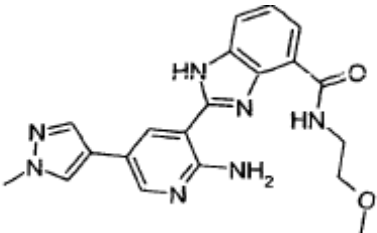
5 70 mg de "A51" (0,209 mmol) se disuelven en 10 ml de DMF. Se agregan 54  $\mu$ l (0,630 mmol) de isopropilamina, 28 mg (0,210 mmol) de HOBT, 81 mg (0,420 mmol) de EDC y 69,2  $\mu$ l (0,630 mmol) de N-metilmorfolina. La mezcla de reacción se agita 2 días a 80°C y después se mezcla con éster acético. La fase orgánica se lava 3 veces con agua, se seca con sulfato de sodio, se filtra y el disolvente se separa. El residuo se purifica mediante RP- HPLC y se liofiliza. Se obtiene 2-[2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-3H-benzimidazol-5-ácido carboxílico-isopropilamida trifluoroacetato; ESI-MS  $[M+H]^+$  376,3;

10  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$  + TFA- $d_1$ )  $\delta$  [ppm] 9.10 (d, J = 2.1, 1 H), 8.45 (d, J = 2.1, 1 H), 8.29 (d, J = 1.0, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 8.01 (d, J = 0.5, 1 H), 7.92 (dd, J = 8.5, 1.6, 1 H), 7.78 (d, J = 8.5, 1 H), 4.23 - 4.14 (m, 1 H), 3.96 (s, 3H), 1.24 (d, J = 6.6, 6H).

De forma análoga se obtienen los siguientes compuestos

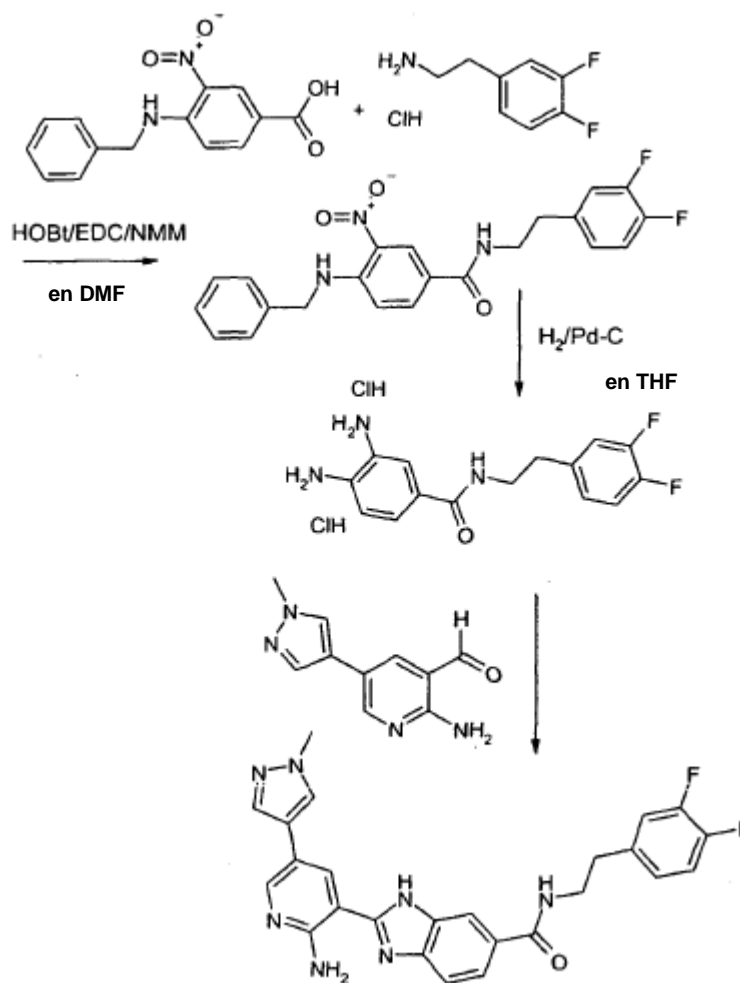
Nº	Nombre y/o estructura	Analítica
"A124"	2-[2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-3H-benzimidazole- 5-ácido carboxílico-dimetilamida   Trifluoroacetato	APCI-MS $[M+H]^+$ 362,3
	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ + TFA- $d_1$ ) $\delta$ [ppm] 9.12 (d, J = 2.1, 1H), 8.46 (d, J = 2.0, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.02 (d, J = 0.6, 1H), 7.82 (dd, J = 10.7, 4.8, 2H), 7.44 (dd, J = 8.3, 1.5, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.05 (s, 6H)	
"A125"	4-((2-[2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-3H-benzimidazole- 5-carbonil)-amino)-piperidin-1-ácido carboxílico-terc-butil éster  	HPLC-MS $[M+H]^+$ 517,2



Nº	Nombre y/o estructura	Analítica
"A126"	<p data-bbox="304 353 1230 409">2-[2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-3H-benzimidazol- 5-ácido carboxílico-piperidin-4-ilamida</p>  <p data-bbox="692 685 844 712">Dihidrocloruro</p> <p data-bbox="475 745 1059 772">[a través de la disociación de BOC, a partir de "A125"]</p>	HPLC-MS [M+H] <sup>+</sup> 417,2
"A127"	<p data-bbox="304 806 1230 862">2-[2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-1H-benzimidazol- 4-ácido carboxílico-(2-metoxi-etil)-amida</p>  <p data-bbox="464 1167 1074 1193">[a través de la reacción de "A93" con 2-metoxi-etilamina]</p>	HPLC-MS [M+H] <sup>+</sup> 392,2
<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> + TFA-d <sub>1</sub> ) δ [ppm] 9.16 (d, J = 2.0, 1H), 8.46 (d, J = 2.0, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.97 - 7.87 (m, 2H), 7.46 (t, J = 7.8, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.60 (dt, J = 25.7, 5.2, 4H), 3.35 (s, 3H)		

### Ejemplo 12

5 Producción de 2-[2-amino-5-(1-metil-1 H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-3H-benzimidazol-5-ácido carboxílico-[2-(3,4-difluorfenil)- etil]-amida ("A128")



12.1 511 mg (1,877 mmol) de 4-bencilamino-3-ácido nitrobenzoico se disuelven en 20 ml de DMF. Se agregan 1,092 g (5,640mmol) de 2-(3,4-difluor-fenil)-etilamina hidrocioruro, 254 mg (1,88 mmol) de HOBt, 729 mg (3,8mmol) de EDC y 1,033 ml (9,4 mmol) de N-metilmorfolina. La mezcla de reacción se agita 3 días a temperatura ambiente y después se mezcla con éster acético. La fase orgánica se lava 3 veces con agua, se seca con sulfato de sodio, se filtra y el disolvente se separa.

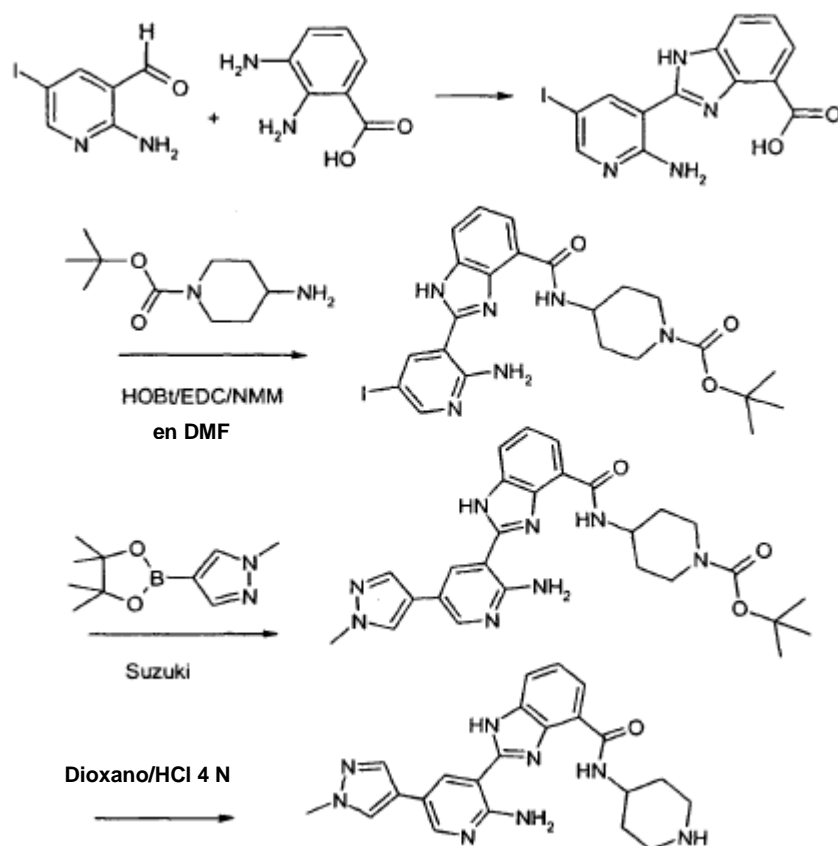
12.2 4-bencilamino-N-[2-(3,4-difluor-fenil)-etil]-3-nitro-benzamida se hidrogena bajo condiciones estándar y el producto crudo se aísla como 3,4-diamino-N-[2-(3,4-difluor-fenil)-etil]-benzamida dihidrocioruro,

12.3 Una solución de 56 mg (0,277 mmol) de 2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-carbaldehído y 102 mg (0,280 mmol) de 3,4-diamino-N-[2-(3,4-difluor-fenil)-etil]-benzamida dihidrocioruro en 5 ml de DMF se mezcla con 279  $\mu$ l (1,4 mmol) de solución de sulfito ácido de sodio al 38-40% y la suspensión resultante se agita 14 horas a 50°C. La mezcla de reacción se enfría hasta alcanzar la temperatura ambiente, se mezcla con agua y se extrae 3 veces con diclorometano/isopropanol. Las fases orgánicas se lavan 2 veces con agua, se secan con sulfato de sodio, se filtran y el disolvente se separa. El residuo se purifica además mediante RP-HPLC preparativo. Se obtiene 2-[2-amino-5-(1-metil- 1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-3H-benzimidazol-5-ácido carboxílico-[2-(3,4-difluor-fenil)-etil]-amida trifluoroacetato como sustancia sólida amarilla; APCI-MS [M+H]<sup>+</sup> 474.3;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> +TFA-d<sub>1</sub>)  $\delta$  [ppm] 9.09 (d, J = 2.1, 1 H), 8.45 (d, J = 2.1, 1H), 8.23 (s, 2H), 8.00 (d, J = 0.5, 1H), 7.87 (dd, J = 8.5, 1.6, 1H), 7.79 (d, J = 8.4, 1 H), 7.36 - 7.28 (m, 2H), 7.14 - 7.08 (m, 1 H), 3.96 (s, 3H), 3.58 (t, J = 7.1, 2H), 2.92 (t, J = 7.1, 2H).

## 20 Ejemplo 13

Producción de 2-[2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-1H-benzimidazol-4-ácido carboxílico-piperidin-4-ilamida ("A129")

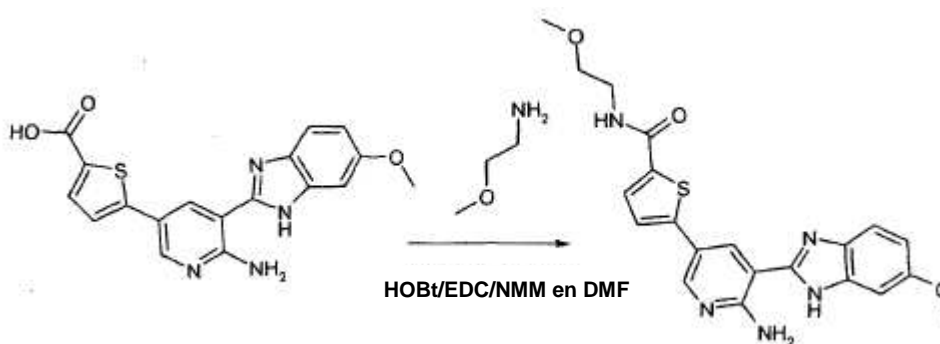


5 2-(2-amino-5-yodo-piridin-3-il)-1 H-benzimidazol-4-ácido carboxílico se produce según la vía 1 ruta B y el acoplamiento de amida se efectúa como en el ejemplo 14. Se continúa con el acoplamiento de Suzuki como en la vía 1 ruta B y con la disociación de Boc con dioxano/HCl 4N. Se obtiene 2-[2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-1H-benzimidazol- 4-ácido carboxílico-piperidin-4-ilamida hidrocloreto; HPLC-MS  $[M+H]^+$  417.2;

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$  + TFA- $d_4$ )  $\delta$  [ppm] 9.24 (d, J = 2.0, 1H), 8.47 (d, J = 2.1, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.94 (t, J = 7.6, 2H), 7.48 (t, J = 7.8, 1H), 4.28 - 4.20 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.45 - 3.37 (m, 2H), 3.14 (td, J = 12.5, 2.7, 2H), 2.17 (dd, J = 14.1, 3.4, 2H), 1.94 - 1.83 (m, 2H).

#### Ejemplo 14

10 Producción de 5-[6-amino-5-(6-metoxi-1H-benzimidazol-2-il)-piridin-3-il]-tiofeno-2-ácido carboxílico-(2-metoxietil)-amida ("A130")



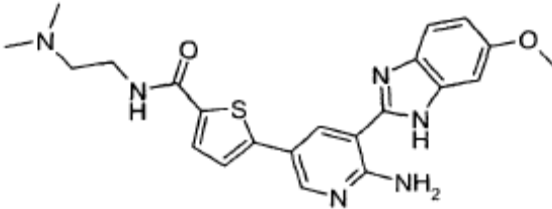
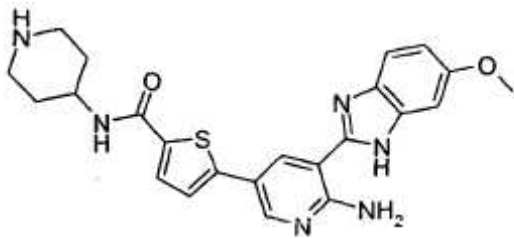
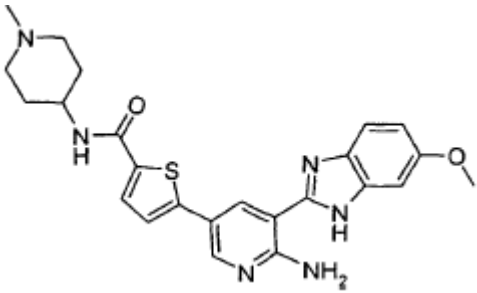
15 14.1 5-[6-amino-5-(6-metoxi-1H-benzimidazol-2-il)-piridin-3-il]-tiofeno-2-ácido carboxílico se produce de forma análoga a la vía 1 ruta B y se continúa con la reacción como producto crudo.

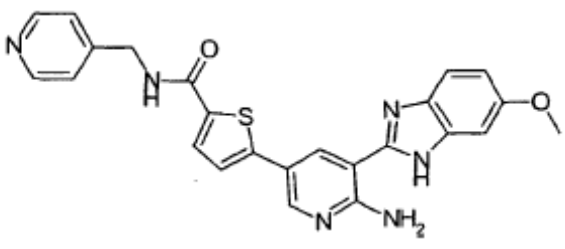
5 14.2 157 mg (0,111 mmol) de 5-[6-amino-5-(6-metoxi-1H-benzimidazol-2-il)-piridin-3-il]-tiofeno-2-ácido carboxílico se disuelven en 0,5 ml de DMF. Se agregan 10  $\mu$ l (0,114 mmol) de 2-metoxi-etilamina, 14,9 mg (0,111 mmol) de HOBT, 21,2 mg (0,111 mmol) de EDC y 24,3  $\mu$ l (0,221 mmol) de N-metilmorfolina. La mezcla de reacción se agita 14 horas a temperatura ambiente, se mezcla con agua y se extrae con éster acético. Las fases orgánicas se secan mediante sulfato de sodio, se filtran y se evaporan. El residuo se purifica mediante RP- HPLC y se liofiliza. Se obtiene: 5-[6-amino-5-(6-metoxi-1H-benzimidazol-2-il)-piridin-3-il]-tiofeno-2-ácido carboxílico-(2-metoxietil)- amida; HPLC-MS [M+H]<sup>+</sup> 424.2.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> + TFA-d<sub>4</sub>)  $\delta$  [ppm] 9.00 (d, J = 2.1, 1 H), 8.60 (d, J = 2.0, 1 H), 7.90 (d, J = 3.9, 1 H), 7.66 (dd, J = 9.7, 6.4, 2H), 7.24 - 7.18 (m, 1 H), 7.07 - 6.99 (m, 1 H), 3.88 (s, 3H), 3.53 - 3.43 (m, 4H), 3.31 (s, 3H).

10

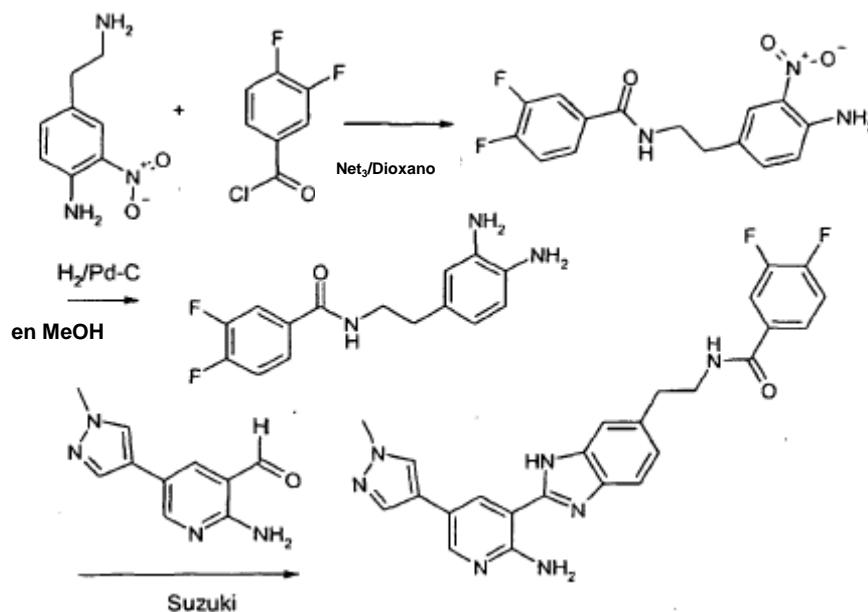
De forma análoga se obtienen los siguientes compuestos

Nº	Nombre y/o estructura	Análítica
"A131"	5-[6-amino-5-(6-metoxi-1H-benzimidazol-2-il)-piridin-3-il]-tiofeno-2-ácido carboxílico-(2-dimetilamino-etil)-amida 	HPLC-MS [M+H] <sup>+</sup> 437,2
"A132"	5-[6-amino-5-(6-metoxi-1H-benzimidazol-2-il)-piridin-3-il]-tiofeno-2-ácido carboxílico-piperidin-4-ilamida  [última etapa: disociación del grupo de protección BOC en HCl/dioxano]	HPLC-MS [M+H] <sup>+</sup> 449,2
"A133"	5-[6-amino-5-(6-metoxi-1H-benzimidazol-2-il)-piridin-3-il]-tiofeno-2-ácido carboxílico-(1- metil-piperidin-4-il)-amida 	HPLC-MS [M+H] <sup>+</sup> 463,2
<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> + TFA-d <sub>4</sub> ) $\delta$ [ppm] 9.02 (d, J = 2.2, 1H), 8.60 (d, J = 2.1, 1H), 7.92 (d, J = 3.9, 1H), 7.67 (dd, J = 6.3, 4.4, 2H), 7.22 (d, J = 2.2, 1H), 7.04 (dd, J = 8.9, 2.4, 1H), 4.11 - 4.00 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.53 (d, J = 12.6, 2H), 3.16 (td, J = 13.1, 2.2, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.10 (dd, J = 13.6 2.7, 2H), 1.91 - 1.76 (m, 2H)		

Nº	Nombre y/o estructura	Análítica
"A134"	5-[6-amino-5-(6-metoxi-1H-benzimidazol-2-il)-piridin-3-il]-tiofeno-2-ácido carboxílico-(piridin-4-ilmetil)-amida 	HPLC-MS [M+H] <sup>+</sup> 457,2
<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> + TFA-d <sub>1</sub> ) δ [ppm] 9.02 (d, J = 2.1, 1H), 8.93 (d, J = 6.8, 2H), 8.62 (d, J = 2.1, 1H), 8.06 (d, J = 6.7, 2H), 7.99 (d, J = 3.9, 1H), 7.71 (d, J = 3.9, 1H), 7.68 (d, J = 8.8, 1H), 7.22 (d, J = 2.3, 1H), 7.04 (dd, J = 8.9, 2.4, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.88 (s, 3H)		

## Ejemplo 15

5 Producción de difluorbenzamida ("A135") N-(2-{2-[2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-3H-benzimidazol-5-il}-etil)-3,4-



10 480 mg (2,649 mmol) de 4-(2-amino-etil)-2-nitro-fenilamina se disuelven en 30 ml de dioxano y se agregan 1,102 ml (7,950 mmol) de trietilamina. A continuación se agregan a modo de goteo 0,334 ml (2,650 mmol) de 3,4-difluor-cloruro de benzolilo y se agita 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcla con éster acético y se lava 3 veces con agua, se seca con sulfato de sodio, se filtra y se separa mediante destilación formando un residuo. Se obtiene N-[2-(4-amino-3-nitro-fenil)-etil]-3,4-difluor-benzamida; EI-MS [M]<sup>+</sup> 321, que a continuación se hidrogena bajo condiciones estándar.

Se obtiene N-[2-(3,4-diamino-fenil)-etil]-3,4-difluor-benzamida; HPLC-MS [M+H]<sup>+</sup> 292.2.

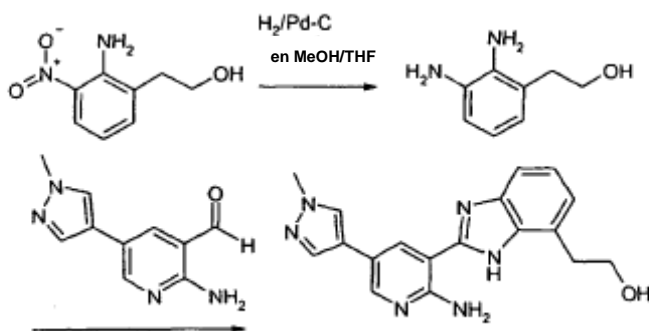
La ciclización para formar benzimidazol se efectúa según las condiciones de la vía 1 ruta A.

15 Se obtiene N-(2-{2-[2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-3H-benzimidazol-5-il}-etil)-3,4-difluor-benzamida trifluoroacetato; HPLC-MS [M+H]<sup>+</sup> 474.3;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> + TFA-d<sub>1</sub>) δ [ppm] 9.02 (d, J = 2.0, 1H), 8.43 (d, J = 2.0, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.92 - 7.83 (m, 1H), 7.78 - 7.72 (m, 1H), 7.70 (d, J = 8.3, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.50 (dt, J = 10.3, 8.4, 1H), 7.31 (dd, J = 8.4, 1.2, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.62 (t, J = 7.2, 2H), 3.06 (t, J = 7.2, 2H).

**Ejemplo 16**

- 5 Producción de 2-{2-[2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-3H-benzimidazol-4-il}-etanol ("A136", (ejemplo de comparación)



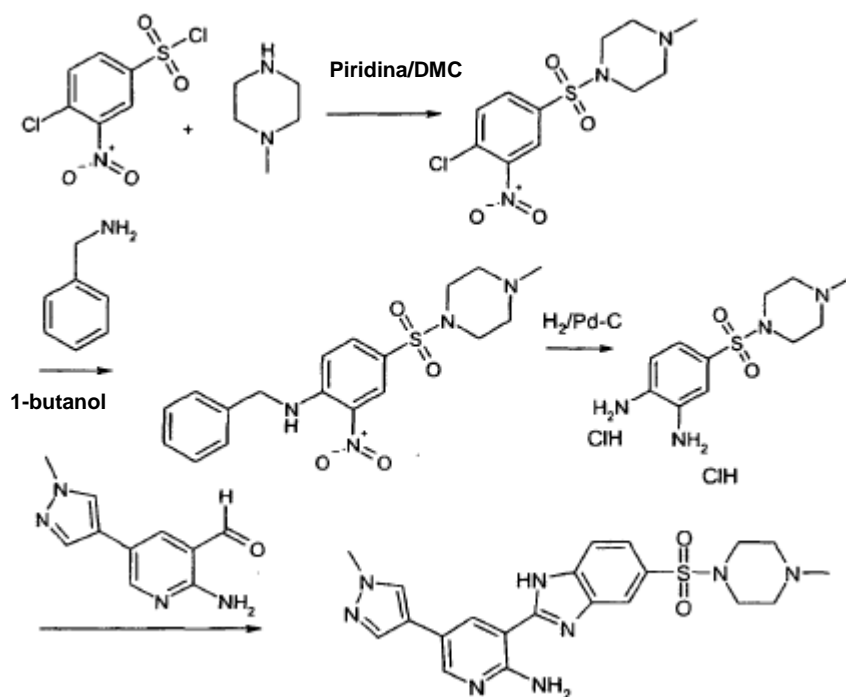
2-(2-amino-3-nitro-fenil)-etanol se hidrogena según condiciones estándar formando 2-(2,3-diamino-fenil)- etanol; HPLC-MS [M+H]<sup>+</sup> 153.2.

- 10 Éste se cicla formando benzimidazol según la vía 1 ruta A, se obtiene 2-{2-[2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4- il)-piridin-3-il]-3H-benzimidazol-4-il}-etanol; HPLC-MS [M+H]<sup>+</sup> 335.2;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> + TFA-d<sub>1</sub>) δ [ppm] 9.06 (d, J = 2.0, 1H), 8.43 (d, J = 2.1, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.58 (d, J = 7.5, 1H), 7.33 - 7.27 (m, 1H), 7.22 (d, J = 7.2, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.82 (t, J = 7.1, 2H), 3.20 (t, J = 7.1, 2H).

**15 Ejemplo 17**

- Producción de 3-[5-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-1H-benzimidazol-2-il]-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina ("A137")



17.1 2,5 g (9,763 mmol) de 4-cloro-3-nitro-benceno sulfonil cloruro se disuelven en 100 ml de DCM. Se agregan 1,574 ml (19,5 mmol) de piridina y 1,086 ml (9,760 mmol) de N-metilpiperazina y se agita 14 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lava 3 veces con agua, la fase orgánica se seca con sulfato de sodio, se filtra y el disolvente se separa. Se obtiene 1-(4-cloro-3-nitro-benceno sulfonilo)-4-metil-piperazina; EI-MS  $[M]^+$  319.

5 17.2 2,8 g (8,756 mmol) de 1-(4-cloro-3-nitro-benceno sulfonilo)-4-metil-piperazina se disuelven en 10 ml de 1-butanol y se mezclan con 1,913 ml (17,5 mmol) de bencilamina. La mezcla de reacción se calienta a reflujo 14 horas. Después de enfriarse se mezcla con MTBE, el precipitado producido se succiona, se lava con MTBE y se seca en vacío. Se obtiene bencil-[4-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-2-nitrofenil]-amina; HPLC-MS  $[M+H]^+$  391.2.

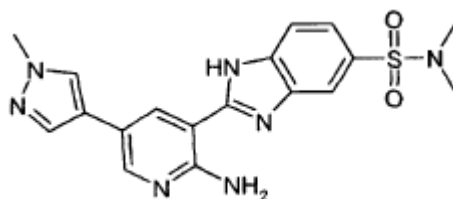
10 17.3 Bencil-[4-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-2-nitro-fenil]-amina se hidrogena bajo condiciones estándar formando 4-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-benceno-1,2-diamina y se aísla como dihidrocloruro; HPLC-MS  $[M+H]^+$  271.2.

17.4 Se cicliza formando benzimidazol según la vía 1 ruta A y se obtiene 3-[5-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-1Hbenzimidazol-2-il]-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina; ESI-MS  $[M+H]^+$ ; 453.2  $[2M+H]^+$  905.0;

15  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$  + TFA- $d_4$ )  $\delta$  [ppm] 9.16 (d, J = 2.1, 1H), 8.50 (d, J = 1.8, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.23 (d, J = 1.5, 1 H), 8.02 (t, J = 4.2, 2H), 7.78 (dd, J = 8.5, 1.6, 1 H), 3.96 (s, 3H), 3.89 (d, J = 13.2, 2H), 3.53 (d, J = 12.3, 2H), 3.24 (td, J = 12.0, 1.7, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.63 (t, J = 12.0, 2H).

Los siguientes compuestos se obtienen de forma análoga

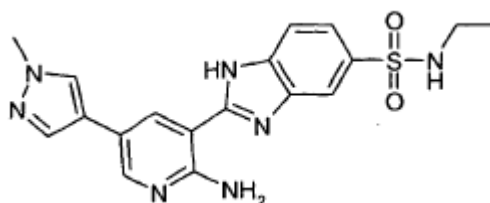
2-[2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-3H-benzimidazol-5-ácido sulfónico-dimetilamida ("A138", ejemplo de comparación)



20 ESI-MS  $[M+H]^+$  398.2;

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$  + TFA- $d_4$ )  $\delta$  [ppm] 9.13 (d, J = 2.0, 1H), 8.48 (d, J = 2.0, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 8.15 (d, J = 1.2, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.97 (d, J = 8.5, 1 H), 7.74 (dd, J = 8.5, 1.6, 1 H), 3.96 (s, 3H), 2.67 (s, 6H);

2-[2-amino-5-(1-metil-1 H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-1 H-benzimidazol-5-ácido sulfónico-etilamida ("A139", ejemplo de comparación)



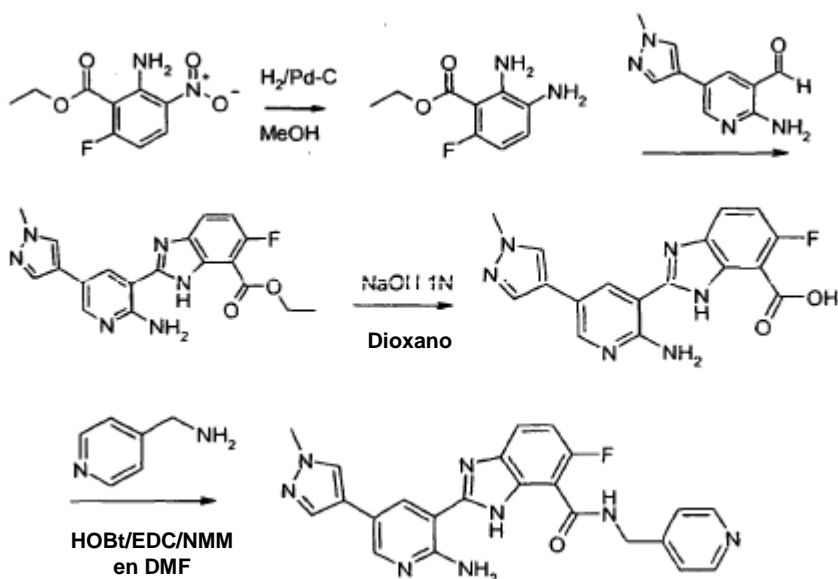
25

EI-MS  $[M]^+$  397.1;

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$  + TFA- $d_4$ )  $\delta$  [ppm] 9.08 (d, J = 1.9, 1H), 8.43 (d, J = 2.0, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 8.16 (d, J = 1.4, 1 H), 7.97 (d, J = 2.3, 1 H), 7.89 (d, J = 8.5, 1H), 7.78 (dd, J = 8.5, 1.5, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.80 (q, J = 7.2, 2H), 0.97 (t, J = 7.2, 3H).

30 **Ejemplo 18**

Producción de 2-[2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-5-fluor-3H-benzimidazol-4-ácido carboxílico-(piridin-4-ilmetil)-amida ("A140")



18.1 2-amino-6-fluor-3-ácido nitrobenzoico-etil éster se hidrogena bajo condiciones estándar formando 2,3-diamino-6-ácido fluorbenzoico- etil éster; HPLC-MS  $[M+H]^+$  199.2.

5 18.2 Se cicliza formando benzimidazol según la vía 1 ruta A y se obtiene 2-[2-amino-5-(1-metil-1 H-pirazol-4- il)-piridin-3-il]-5-fluor-3H-benzimidazol-4-ácido carboxílico-etil éster ("A141", ejemplo de comparación); HPLC-MS  $[M+H]^+$  381.2;

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$  + TFA- $d_4$ )  $\delta$  [ppm] 9.17 (d, J = 2.0, 1H), 8.36 (d, J = 2.0, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.94 (dd, J = 8.9, 4.3, 1 H), 7.24 (dd, J = 11.3, 8.9, 1H), 4.45 (q, J = 7.1, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.37 (t, J = 7.1, 3H).

10 18.3 700 mg (1,840 mmol) de "A141" se disuelven en dioxano y se agregan a 7 ml (7 mmol) de NaOH 1N. La mezcla de reacción se agita durante 20 horas a 60°C. La sustancia sólida producida se succiona, se lava con agua y acetona, y se purifica además con RP-HPLC. Se obtiene 2-[2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-5- fluor-3H-benzimidazol-4-ácido carboxílico ("A142", ejemplo de comparación); HPLC-MS  $[M+H]^+$  353.2;

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$  + TFA- $d_4$ )  $\delta$  [ppm] 9.26 (d, J = 2.0, 1H), 8.43 (d, J = 2.0, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 8.00 (dd, J = 8.8, 4.3, 1 H), 7.30 (dd, J = 11.3, 8.9, 1 H), 3.95 (s, 3H).

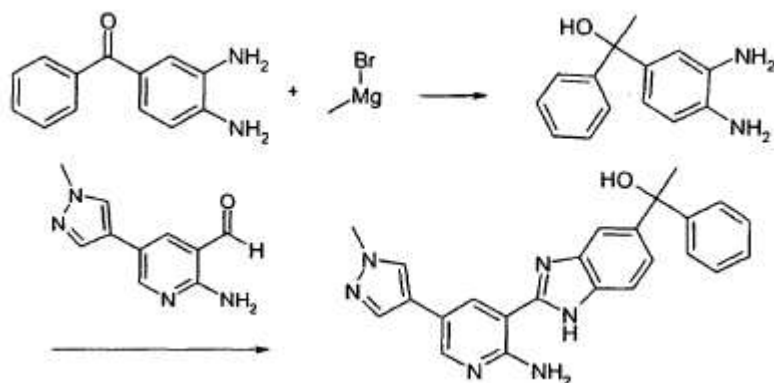
15 18.4 35 mg (0,099 mmol) de "A142" se disuelven en 3 ml de DMF. Se agregan 11,05  $\mu\text{l}$  (0,109 mmol) de 4-picolilamina, 14,8 mg (0,109 mmol) de HOBt, 20,9 mg (0,109 mmol) de EDC y 12  $\mu\text{l}$  (0,109 mmol) de N-metilmorfolina. La mezcla de reacción se agita 6 horas a temperatura ambiente y se mezcla con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. El precipitado producido se lava con agua y se seca. Se obtiene: 2-[2-amino-5-(1-metil-1 H-pirazol- 4-il)-piridin-3-il]-5-fluor-3H-benzimidazol-4-ácido carboxílico-(piridin-4-ilmetil)-amida; HPLC-MS  $[M+H]^+$  443.2;

20  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$  + TFA- $d_4$ )  $\delta$  [ppm] 9.21 (d, J = 2.0, 1H), 9.01 - 8.94 (m, 2H), 8.46 (d, J = 2.1, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 8.14 (d, J = 6.1, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.94 (dd, J = 8.8, 4.5, 1H), 7.36 (dd, J = 11.0, 8.9, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.95 (s, 3H).

### Ejemplo 19

Producción de 1-{2-[2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-1H-benzimidazol-5-il}-1-fenil-etanol ("A143")





- 5 15 ml (45 mmol) de solución de bromuro de metilmagnesio (3M en dietil éter) se diluye con 13 ml de dietil éter. Una solución de 2 g (9,423 mmol) de 3,4-diaminofenona en 13 ml de dietil éter se agrega mediante goteo para formar una solución de Grignard a 0°C. La mezcla de reacción se apaga a 0°C con 15 ml de solución saturada de NaCl y se mezcla con dietil éter. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae 2 veces con éster acético. Las fases orgánicas combinadas se secan mediante sulfato de sodio, se filtran y el disolvente se separa. El residuo se cromatografía. Se obtiene 1-(3,4-diamino-fenil)-1-fenil-etanol; HPLC-MS [M+H]<sup>+</sup> 229.2.

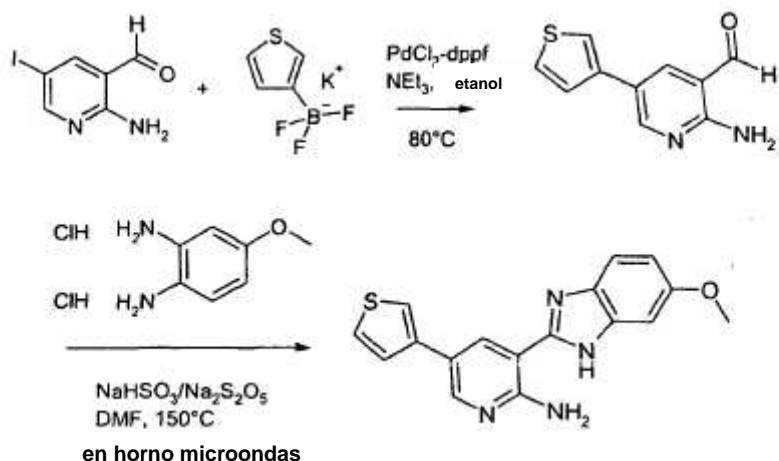
Se cicliza formando benzimidazol según la vía 1 ruta A y se obtiene 1-{2-[2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-1H-benzimidazol-5-il}-1-fenil-etanol; HPLC-MS [M+H]<sup>+</sup> 411.2;

- 10 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> + TFA-d<sub>1</sub>) δ [ppm] 8.98 (d, J = 2.1, 1H), 8.43 (d, J = 2.1, 1H), 8.20 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.82 (d, J = 1.2, 1 H), 7.67 (d, J = 8.6, 1 H), 7.52 (dd, J = 8.3, 1.1, 2H), 7.46 (dd, J = 8.6, 1.5, 1 H), 7.32 (t, J = 7.7, 2H), 7.21 (t, J = 7.3, 1H), 3.95 (s, 3H), 1.97 (s, 3H).

### Ejemplo 20

Producción de 3-(6-metoxi-1 H-benzimidazol-2-il)-5-tiofen-3-il-piridin-2-ilamina ("A144", ejemplo de comparación)

- 15 De manera alternativa con respecto a las condiciones estándar del acoplamiento de Suzuki en la vía 1 ruta A, el acoplamiento de Suzuki puede realizarse también con eductos de trifluorborato.



#### 20.1 Acoplamiento de Suzuki:

- 20 En un recipiente de reacción llenado con nitrógeno, 150 mg (0,605 mmol) de 2-amino-5-yodo-piridin-3-carbaldehído y 115 mg (0,605 mmol) de trifluoroborato de potasio 3-tiofeno se suspenden en 4 ml de etanol y se mezclan con 251 μl (1,814 mmol) de trietilamina y 22,1 mg (0,030 mmol) de [1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno] dicloropaldio(II). La mezcla de reacción se agita durante 14 horas a 80°C bajo atmósfera de protección de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se diluye con agua/éster acético y se separa por filtración. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae 2 veces con éster acético. Las fases orgánicas combinadas se secan

mediante sulfato de sodio, se filtran y el disolvente se separa. Se obtiene 2-amino-5-tiofen-3-il-piridin-3-carbaldehído; HPLCMS  $[M+H]^+$  205.2.

20.2 Ciclización para formar benzimidazol:

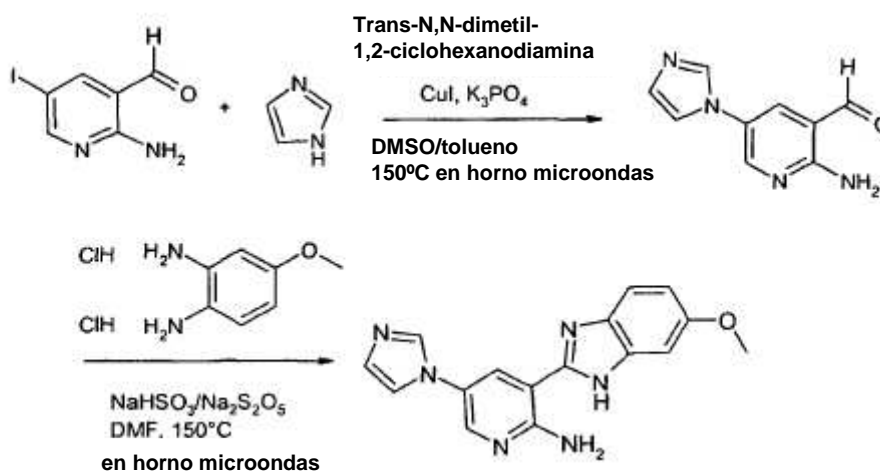
5 Una solución de 81,1 mg (0,250 mmol) de 2-amino-5-tiofen-3-il-piridin-3-carbaldehído y 64,6 mg (0,300 mmol) de 4-metoxi-o-fenilendiamina dihidrocloruro en 1,5 ml de DMF se mezcla con 147,9  $\mu$ l (0,750 mmol) de solución de sulfito ácido de sodio al 38-40% y se irradia 30 minutos a 150°C con microondas en el Biotage SmithSynthesizer. La mezcla de reacción se enfría hasta alcanzar la temperatura ambiente, se mezcla con agua y se extrae 3 veces con éster acético. Las fases orgánicas combinadas se secan mediante sulfato de sodio, se filtran y el disolvente se separa. El residuo se purifica mediante RP- HPLC: 3-(6-metoxi-1H-benzimidazol-2-il)-5-tiofen-3-il-piridin-2-ilamina hidrocloreuro; HPLC-MS  $[M+H]^+$  323.2;

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$  + TFA- $d_4$ )  $\delta$  [ppm] 9.09 (d, J = 2.0, 1 H), 8.54 (d, J = 2.0, 1 H), 7.99 (d, J = 1.6, 1 H), 7.73 (dd, J = 5.0, 3.0, 1 H), 7.65 (dd, J = 9.8, 4.8, 2H), 7.19 (d, J = 2.2, 1 H), 7.00 (dd, J = 8.8, 2.3, 1 H), 3.84 (s, 3H).

### Ejemplo 21

Producción de 5-imidazol-1-il-3-(5-metoxi-1 H-benzimidazol-2-il)-piridin-2-ilamina ("A145", ejemplo de comparación)

15 De forma alternativa a las condiciones estándar del acoplamiento de Suzuki en la vía 1 ruta A, la secuencia de la síntesis puede comenzar también con un acoplamiento catalizado por cobre.



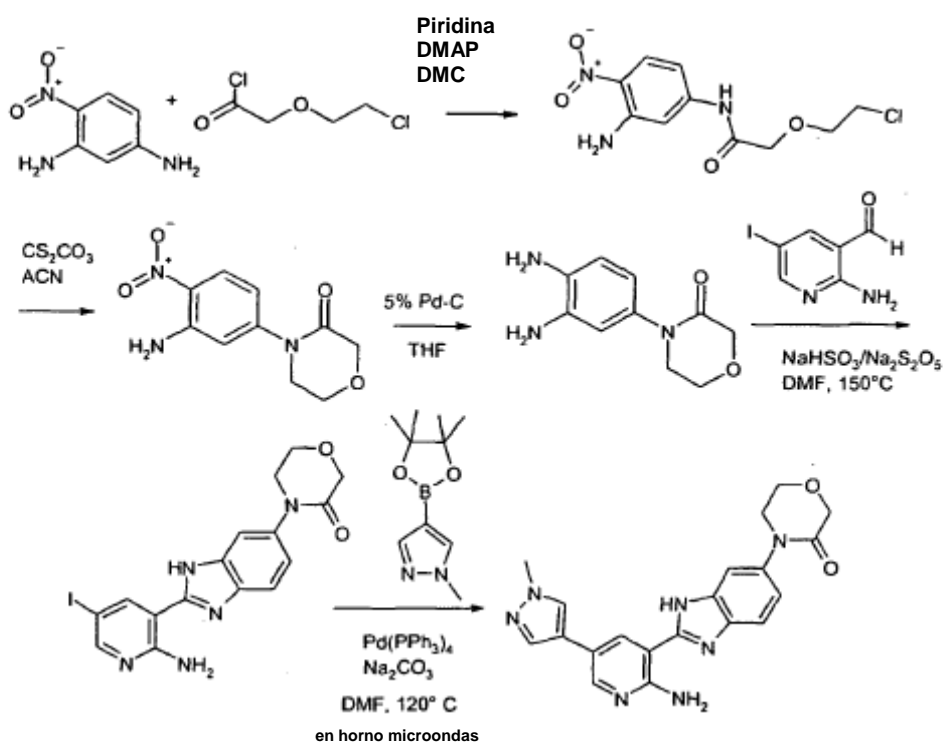
20 En un recipiente de microondas llenado con nitrógeno, 300 mg (1,210 mmol) de 2-amino-5-yodo-piridin-3-carbaldehído y 24 mg (3,629 mmol) de imidazol se disuelven en ml de DMSO. Se agregan 51,6 mg (0,363 mmol) de trans-N,N-dimetil- 1,2-ciclohexanodiamina, 69,1 mg (0,363 mmol) de yoduro de cobre, 523,8 mg (2,468 mmol) de K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> y 5 ml de tolueno. La mezcla de reacción se irradia 2 horas a 150°C con microondas. La mezcla de reacción se enfría hasta alcanzar la temperatura ambiente, se separa por filtración y el disolvente se separa. El residuo se mezcla con agua/éster acético. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae 2 veces con éster acético. Las fases orgánicas combinadas se secan mediante sulfato de sodio, se filtran y el disolvente se separa. Se obtiene 2-amino-5-imidazol- 1-il-piridin-3-carbaldehído; HPLC-MS  $[M+H]^+$  189.2.

La ciclización para formar benzimidazol se realiza de forma análoga al ejemplo 20, se obtiene 5-imidazol-1-il-3-(5-metoxi-1H-benzimidazol-2-il)-piridin-2-ilamina; HPLC-MS  $[M+H]^+$  307.2;

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$  + TFA- $d_4$ )  $\delta$  [ppm] 9.61 (t, J = 1.4, 1 H), 8.66 (dd, J = 7.9, 2.6, 2H), 8.15 (t, J = 1.7, 1H), 7.98 - 7.93 (m, 1H), 7.68 (d, J = 8.9, 1 H), 7.22 (d, J = 2.3, 1 H), 7.06 (dd, J = 8.9, 2.4, 1 H), 3.86 (s, 3H).

### 30 Ejemplo 22

Producción de 4-{2-[2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-3H-benzimidazol-5-il}-morfolin-3-ona ("A146")



22.1 7,963 g (0,052 mol) de 1,3-diamino-4-nitrofenilo se suspenden en 250 ml de DCM y a temperatura ambiente bajo nitrógeno se agregan 8,394 ml (0,104 mol) de piridina y 1,271 g (0,01 mol) de DMAP. A continuación, a la suspensión amarilla se agregan lentamente a modo de goteo 16,4 g (0,104 mol) de (2-cloro-etoxi)-acetilcloruro. Puesto que la reacción se desarrolla exotérmicamente, la temperatura se mantiene a 20°C a través de refrigeración con un baño de agua y hielo. Se agita 18 horas a temperatura ambiente. La carga se diluye con aproximadamente 500 ml de diclorometano y a continuación se mezcla con 750 ml de agua. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae 2 veces con éster acético, cada vez con 500 ml. Todas las fases orgánicas se secan con sulfato de sodio anhidro, se filtran, y el disolvente se extrae en el rotavapor hasta alcanzar aproximadamente 200 ml. Los cristales que se producen durante la evaporación se separan y se secan. Se obtiene N-(3-amino-4-nitro-fenil)-2-(2-cloro-etoxi)-acetamida, HPLC-MS [M+H]<sup>+</sup> 274.1.

22.2 5,2 g (0,016 mol) de N-(3-amino-4-nitro-fenil)-2-(2-cloro-etoxi)-acetamida se suspenden en 250 ml de acetonitrilo y se mezclan con 6,6 g (0,02 mol) de carbonato de cesio. Se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. La carga se vierte en aproximadamente 250 ml de agua y se extrae 3 veces, cada vez con 200 ml de éster acético. Todas las fases orgánicas se secan con sulfato de sodio anhidro, se filtran, y el disolvente se extrae en el rotavapor hasta alcanzar aproximadamente 150 ml de volumen residual. Los cristales que se precipitan durante la evaporación se separan y se secan. Se obtiene 4-(3-amino-4-nitro-fenil)-morfolin-3-ona, HPLC-MS [M+H]<sup>+</sup> 238.1.

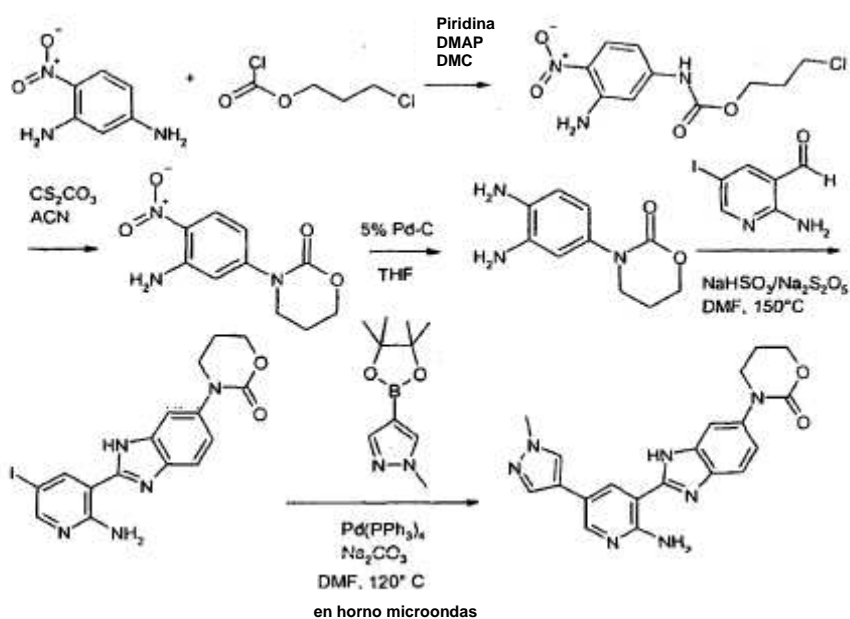
22.3 4-(3-amino-4-nitro-fenil)-morfolin-3-ona se hidrogena bajo condiciones estándar. Se obtiene 4-(3,4-diamino-fenil)-morfolin-3-ona; HPLC-MS [M+H]<sup>+</sup> 208.1.

22.4 320 mg (1,544 mmol) de 4-(3,4-diamino-fenil)-morfolin-3-ona se disuelven en 4 ml de DMF y a temperatura ambiente se mezclan con 382,99 mg (1,544 mmol) de 2-amino-5-yodo-piridin-3-carbaldehído y 0,913 ml (4,633 mmol) de solución de sulfito ácido de sodio al 38-40%. Se agita durante 18 horas a 150°C. La carga se enfría hasta alcanzar la temperatura ambiente, se vierte en 20 ml de agua, el precipitado resultante se separa y se lava bien con aproximadamente 10 ml de agua. El precipitado se tritura aproximadamente con 25 ml de acetonitrilo y los cristales no disueltos se separan y se secan. Se obtiene 4-[2-(2-amino-5-yodo-piridin-3-il)-3H-benzimidazol-5-il]-morfolin-3-ona; HPLC MS [M+H]<sup>+</sup> 436.0.

22.5 El acoplamiento de Suzuki se realiza de forma análoga a la ruta 1 vía B; se obtiene 4-{2-[2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-3H-benzimidazol-5-il}-morfolin-3-ona; HPLC-MS [M+H]<sup>+</sup> 390.2; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub> + TFA-*d*<sub>4</sub>) δ[ppm] 9.05 (d, J = 2.1, 1 H), 8.40 (d, J = 2.1, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.75 (dd, J = 5.2, 3.2, 2H), 7.35 (dd, J = 8.7, 1.9, 1 H), 4.24 (s, 2H), 4.04 - 3.99 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.84 - 3.78 (m, 2H).

### Ejemplo 23

Producción de 3-{2-[2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-1H-benzimidazol-5-il}-[1,3]oxazinan-2-ona ("A147")



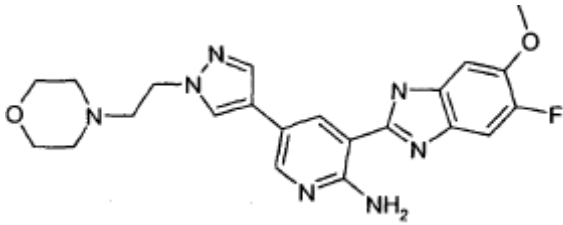
5 La secuencia de la síntesis se realiza de forma análoga al ejemplo 22. Se obtiene 3-{2-[2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-1H-benzimidazol-5-il}-[1,3]oxazinan-2-ona; HPLC-MS  $[M+H]^+$  390.2;

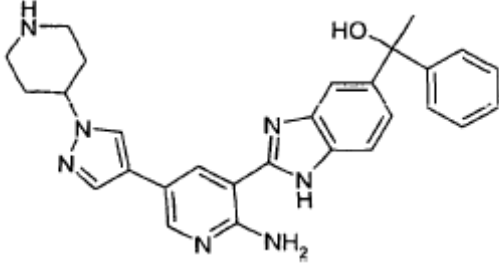
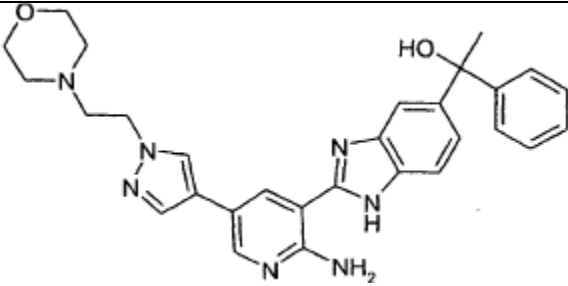
$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6 + \text{TFA-d}_1$ )  $\delta$  [ppm] 9.02 (d,  $J = 2.0$ , 1 H), 8.39 (d,  $J = 2.0$ , 1H), 8.17 (s, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.72 (d,  $J = 6.2$ , 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.33 (dd,  $J = 8.8, 1.8$ , 1 H), 4.40 - 4.34 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.72 (t,  $J = 6.0$ , 2H), 2.18 - 2.11 (m, 2H).

### Ejemplo 24

10

De forma análoga a la vía 1 ruta A se obtienen los siguientes compuestos

Nº	Nombre y/o estructura	Analítica
"A148" (ejemplo de comparación)	3-(5-fluor-6-metoxi-1H-benzimidazol-2-il)-5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-2-ilamina 	MW 437.48 HPLCMS $[M+H]^+$ 438.2
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-d}_6 + \text{TFA-d}_1$ ) $\delta$ 9.07 (d, $J = 2.0$ , 1H), 8.43 (d, $J = 2.0$ , 1H), 8.38 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 11.0$ , 1H), 7.41 (d, $J = 7.7$ , 1H), 4.68 (t, $J = 6.5$ , 2H), 4.08 - 3.98 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.74 (t, $J = 6.5$ , 4H), 3.58 - 3.45 (m, 2H), 3.30 - 3.14 (m, 2H)		

Nº	Nombre y/o estructura	Analítica
"A149"	1-{2-[2-amino-5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-1H-benzimidazol-5-il}-1-fenil-etanol 	
"A150"	1-(2-{2-amino-5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-3-il}-1H-benzimidazol-5-il)-1-fenil-etanol, formiato	MW 509,61 HPLCMS [M+H] <sup>+</sup> 510,2
		
<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> + TFA-d <sub>1</sub> ) δ [ppm] 8.98 (d, J = 2.1, 1H), 8.43 (d, J = 2.1, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.82 (d, J = 1.2, 1H), 7.67 (d, J = 8.6, 1H), 7.52 (dd, J = 8.3, 1.1, 2H), 7.46 (dd, J = 8.6, 1.5, 1H), 7.32 (t, J = 7.7, 2H), 7.21 (t, J = 7.3, 1H), 4.68 (t, J = 6.5, 2H), 4.08 - 3.98 (m, 2H), 3.74 (t, J = 6.5, 4H), 3.58 - 3.45 (m, 2H), 3.30 - 3.14 (m, 2H), 1.97 (s, 3H)		

Inhibición de PDK1

IC<sub>50</sub> de compuestos acordes a la invención

Nº del compuesto	IC <sub>50</sub> PDK1 (enzima)	IC <sub>50</sub> PDK1 (célula)	IC <sub>50</sub> IRAK-1 (enzima)	IC <sub>50</sub> IRAK-4 (enzima)	IC <sub>50</sub> IRAK-4 (célula)
"A1"	A	B	B	C	
"A2"	A	B			
"A3"	A	C			
"A4"	A	B			
"A8"			B	B	
"A9"	A	B			
"A11"	A	B			
"A12"	A	B			

ES 2 534 095 T3

Nº del compuesto	IC <sub>50</sub> PDK1 (enzima)	IC <sub>50</sub> PDK1 (célula)	IC <sub>50</sub> IRAK-1 (enzima)	IC <sub>50</sub> IRAK-4 (enzima)	IC <sub>50</sub> IRAK-4 (célula)
"A13"	A	B			
"A15"	A	C			
"A16"	A	C			
"A17"	A				
"A24"	A				
"A25"	A				
"A26"	A				
"A29"	A	C			
"A30"			A	B	
"A32"			B	B	
"A34"			B	B	
"A35"			B	B	
"A42"			B	B	
"A43"	A	C	B	B	
"A44"			B	B	B
"A48"			B	B	
"A50"			B	A	
"A52"	A	B	B	B	
"A53"	A	B			
"A55"	A				
"A62"			B	B	
"A64"	A				
"A66"			B	B	
"A67"	A	B			
"A68"	A	C			
"A69"	A		A	A	
"A70"			B	A	
"A72"			B	B	

ES 2 534 095 T3

Nº del compuesto	IC <sub>50</sub> PDK1 (enzima)	IC <sub>50</sub> PDK1 (célula)	IC <sub>50</sub> IRAK-1 (enzima)	IC <sub>50</sub> IRAK-4 (enzima)	IC <sub>50</sub> IRAK-4 (célula)
"A74"	A		B	B	
"A76"			B	C	
"A78"	A		A	B	
"A80"	A	C			
"A89"	A		B	B	
"A92"	A	C	A	A	B
"A94"			B	B	
"A96"			B	B	
"A102"	A	B			
"A105"			B	B	
"A106"	A	C			
"A107"			A	A	B
"A113"			A	B	
"A114"			B	A	
"A115"			B	B	
"A120"	A				
"A128"	A	C	B	B	
"A130"			A	A	
"A133"	A	C	A	A	
"A144"	A	C	B	B	
"A148"	B		B	A	
"A150"	B				

IC<sub>50</sub>: 1 nM - 0,1 µM = A

0,1 µM-10 µM=B

> 10 µM = C

5 Los siguientes ejemplos hacen referencia a medicamentos:

**Ejemplo A: Viales para inyección**

Una solución de 100 g de un componente activo de la fórmula I y 5 g de fosfato disódico hidrogenado es estandarizada en 3 l de agua doblemente destilada con 2 N de ácido clorhídrico a un pH de 6,5; es filtrada de forma estéril, vertida en viales para inyección, liofilizada bajo condiciones estériles, donde dichos viales se cierran de forma estéril. Cada vial para inyección contiene 5 mg de componente activo.

5 **Ejemplo B: Supositorios**

Una mezcla de 20 g de un componente activo de la fórmula I se funde con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de manteca de cacao, se vierte en moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg de componente activo.

**Ejemplo C: Solución**

10 Se prepara una solución a partir de 1 g de un componente activo de la fórmula I, 9,38 g de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ , 28,48 g de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$  y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua doblemente destilada. Se regula a un pH de 6,8; se completa 1 litro y se esteriliza a través de radiación. Esta solución puede utilizarse en forma de gotas oftálmicas.

**Ejemplo D: Pomada**

Se mezclan 500 mg de un componente activo de la fórmula I con 99,5 g de vaselina, en condiciones asépticas.

15 **Ejemplo E: Comprimidos**

Una mezcla de 1 kg de componente activo de la fórmula I, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio es comprimida del modo habitual para formar comprimidos, de manera que cada uno de los comprimidos contenga 10 mg de componente activo.

**Ejemplo F: Grageas**

20 De forma análoga al ejemplo E, se forman comprimidos que a continuación, del modo habitual, son recubiertos con una capa de sacarosa, almidón de patata, talco, goma tragacanto y colorante.

**Ejemplo G: Cápsulas**

2 kg de componente activo de la fórmula I son llenados del modo habitual en cápsulas de gelatina dura, de manera que cada cápsula contenga 20 mg del componente activo.

25 **Ejemplo H: Ampollas**

Una solución de 1 kg de componente activo de la fórmula I es filtrada de forma estéril en 60 l de agua doblemente destilada, vertida en ampollas, liofilizadas bajo condiciones estériles y cerradas de forma estéril. Cada ampolla contiene 10 mg de componente activo.



## REIVINDICACIONES

## 1. Compuestos seleccionados del grupo

Nº del compuesto	Nombre y/o estructura
"A1"	6-{2-[2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-3H-benzimidazol-5-il}-5-metil-4,5- dihidro-2H-piridazin-3-ona
"A2"	(R)-6-{2-[2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-3H-benzimidazol-5-il}-5-metil- 4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona
"A3"	(S)-6-{2-[2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-3H-benzimidazol-5-il}-5-metil- 4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona
"A4"	6-{2-[2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-1H-benzimidazol-5-il}-5-etil-4,5- dihidro-2H-piridazin-3-ona
"A5"	6-{2-[2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-3H-benzimidazol-5-il}-5,5-dimetil- 4,5- dihidro-2H-piridazin-3-ona
"A6"	6-{2-[2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-3H-benzimidazol-5-il}-2,5-dimetil- 4,5- dihidro-2H-piridazin-3-ona
"A7"	6-{2-[2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-3H-benzimidazol-5-il}-4,5-dihidro-2Hpiridazin-3-ona
"A8"	6-{2-[2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-3H-benzimidazol-5-il}-2H-piridazin-3- ona
"A9"	6-(2-{2-amino-5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-3-il}-1H-benzimidazol-5-il)- 5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona
"A10"	6-(2-{2-amino-5-[1-(3-fluor-bencil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-3-il}-1H-benzimidazol-5-il)-5- metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona
"A11"	6-{2-[2-amino-5-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-1H-benzimidazol-5-il}-5-metil-4,5- dihidro-2H-piridazin-3-ona
"A12"	6-(2-{2-amino-5-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-3-il}-1H-benzimidazol-5-il)-5- metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona
"A13"	6-(2-{2-amino-5-[1-(3-metoxi-propil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-3-il}-1H-benzimidazol-5-il)-5- metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona
"A14"	6-(2-{2-amino-5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-3-il}-1H-benzimidazol-5-il)- 5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona
"A15"	6-(2-{2-amino-5-[1-(2-dimetilamino-etil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-3-il}-1H-benzimidazol-5- il)-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona
"A16"	6-(2-{2-amino-5-[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-piridin-3-il}-1H-benzimidazol-5- il)-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona
"A17"	6-{2-[2-amino-5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-1H-benzimidazol-5-il}-5-metil- 4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

Nº del compuesto	Nombre y/o estructura
"A18"	6-(2-{2-amino-5-[1-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-3-il}-1H-benzimidazol-5-il)-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona
"A19"	6-[2-(6-amino-6'-piperazin-1-il-[3,3']bipiridinil-5-il)-1H-benzimidazol-5-il]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona
"A20"	6-{2-[2-amino-5-(2-dimetilamino-tiazol-4-il)-piridin-3-il]-1H-benzimidazol-5-il}-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona
"A21"	6-[2-(6-amino-6'-metoxi-[3,3']bipiridinil-5-il)-1H-benzimidazol-5-il]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona
"A22"	6-[2-(6,6'-diamino-[3,3']bipiridinil-5-il)-1H-benzimidazol-5-il]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona
"A23"	6-{2-[2-amino-5-(4-fluor-2H-pirazol-3-il)-piridin-3-il]-1H-benzimidazol-5-il}-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona
"A24"	(4-{6-amino-5-[5-(4-metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-piridazin-3-il)-1H-benzimidazol-2-il]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-ácido acético
"A25"	2-(4-{6-amino-5-[5-(4-metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-piridazin-3-il)-1H-benzimidazol-2-il]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-N,N-dimetil-acetamida
"A26"	6-[2-(2-amino-5-{1-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-1H-pirazol-4-il]-piridin-3-il}-1H-benzimidazol-5-il)-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona
"A27"	2-[4-[6-amino-5-(6-metoxi-1H-benzimidazol-2-il)-piridin-3-il]-pirazol-1-il]-N-(3,4-difluorbencil)-acetamida
"A28"	6-(2-{2-amino-5-[1-(2-oxo-2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-3-il}-3H-benzimidazol-5-il)-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona
"A29"	6-(2-{2-amino-5-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-3-il}-3H-benzimidazol-5-il)-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona
"A30"	2-[4-[6-amino-5-(5-fluor-6-metoxi-1H-benzimidazol-2-il)-piridin-3-il]-pirazol-1-il]-1-piperidin-1-il-etanona
"A49"	3-(5H-[1,3]dioxolo[4',5':4,5]benzo[1,2-d]imidazol-6-il)-5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina
"A54"	3-(2,2-difluor-5H-[1,3]dioxolo[4',5':4,5]benzo[1,2-d]imidazol-6-il)-5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina
"A55"	6-[2-amino-5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-3,5-dihidro-1H-benzo[1,2-d;4,5-d']imidazol-2-ona
"A61"	3-(6,7-dihidro-1H-5,8-dioxa-1,3-diaza-ciclopenta[b]naftalin-2-il)-5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina
"A71"	3-[6-fluor-5-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina
"A73"	3-(6-fluor-5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)-5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina

ES 2 534 095 T3

Nº del compuesto	Nombre y/o estructura
"A90"	3-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-5-(1-metil-1 H-pirazol-4-il)-piridin-2- ilamina
"A115"	3-(1,7-dihidro-imidazo[4,5-f]indazol-6-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina
"A119"	2-{2-[2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-1H-benzimidazol-5-il}-N-(3,4-difluorbencil)-acetamida
"A120"	2-{2-[2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-1H-benzimidazol-5-il}-acetamida
"A121"	2-{2-[2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-3H-benzimidazol-5-il}-N-metilacetamida
"A122"	2-{2-[2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-3H-benzimidazol-5-il}-N-etilacetamida
"A123"	2-[2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-3H-benzimidazol-5-ácido carboxílico isopropilamida
"A124"	2-[2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-3H-benzimidazole-5-ácido carboxílico dimetil amida
"A125"	4-((2-[2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-3H-benzimidazole-5- carbonil)-amino)-piperidin-1-ácido carboxílico-terc.-butil éster
"A126"	2-[2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-3H-benzimidazol-5-ácido carboxílico-piperidin- 4-ilamida
"A127"	2-[2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-1H-benzimidazol-4-ácido carboxílico-(2- metoxi-etil)-amida
"A128"	2-[2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-3H-benzimidazol-5-ácido carboxílico-[2-(3,4-difluor-fenil)-etil]-amida
"A129"	2-[2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-1H-benzimidazol-4-ácido carboxílico-piperidin- 4-ilamida
"A130"	5-[6-amino-5-(6-metoxi-1H-benzimidazol-2-il)-piridin-3-il]-tiofen-2-ácido carboxílico (2- metoxi-etil)-amida
"A131"	5-[6-amino-5-(6-metoxi-1H-benzimidazol-2-il)-piridin-3-il]-tiofen-2-ácido carboxílico-(2-dimetilamino-etil)-amida
"A132"	5-[6-amino-5-(6-metoxi-1H-benzimidazol-2-il)-piridin-3-il]-tiofen-2-ácido carboxílico-piperidin- 4-ilamida
"A133"	5-[6-amino-5-(6-metoxi-1H-benzimidazol-2-il)-piridin-3-il]-tiofen-2-ácido carboxílico-(1- metil-piperidin-4-il)-amida
"A134"	5-[6-amino-5-(6-metoxi-1H-benzimidazol-2-il)-piridin-3-il]-tiofen-2-ácido carboxílico-(piridin- 4-ilmetil)-amida
"A135"	N-(2-{2-[2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-3H-benzimidazol-5-il}-etil)-3,4- difluor-benzamida
"A137"	3-[5-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-1H-benzimidazol-2-il]-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin- 2-ilamina
"A140"	2-[2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-5-fluor-3H-benzimidazol-4-ácido carboxílico-(piridin-4-ilmetil)-amida

Nº del compuesto	Nombre y/o estructura
"A143"	1-{2-[2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-1H-benzimidazol-5-il}-1-feniletanol
"A146"	4-{2-[2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-3H-benzimidazol-5-il}-morfolin-3-ona
"A147"	3-{2-[2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-1H-benzimidazol-5-il}-[1,3]oxazinan-2-ona
"A149"	1-{2-[2-amino-5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-1H-benzimidazol-5-il}-1-feniletanol
"A150"	1-(2-{2-amino-5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-3-il}-1H-benzimidazol-5-il)-1-fenil-etanol

así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción.

- 5 2. Medicamentos que contienen al menos un compuesto según la reivindicación 1 y/o sus sales, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, así como eventualmente vehículos y/o adyuvantes.
3. Utilización de compuestos según la reivindicación 1, así como de sus sales, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, para preparar un medicamento para el tratamiento de tumores, crecimiento de tumores, metástasis tumoral y/o SIDA.
- 10 4. Utilización de compuestos según la reivindicación 1, así como de sus sales, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, para preparar un medicamento para el tratamiento de enfermedades inflamatorias o alérgicas, enfermedades intestinales inflamatorias, vaginitis, psoriasis, dermatosis inflamatorias, vasculitis, espondiloartropatías, esclerodermia, asma, enfermedades alérgicas respiratorias, enfermedades autoinmunes, rechazo a un trasplante, arteriosclerosis, miositis, trastornos neurológicos, lesiones por isquemia-reperusión, traumatismos craneoencefálicos abiertos, traumatismos craneoencefálicos cerrados, enfermedades neurodegenerativas, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, encefalitis, meningitis, osteoporosis, gota, hepatitis, nefritis, enfermedades de la vesícula biliar, sepsis, sarcoidosis, conjuntivitis, otitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sinusitis y síndrome de Behcet, enfermedades proliferativas de células o enfermedades neoplásicas, obesidad, diabetes de tipo II, síndrome metabólico, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hiperuricemia, hiperinsulinemia, caquexia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia, dislipidemia mixta e hipertrigliceridemia, trastornos alimenticios, enfermedades infecciosas, insuficiencia cardíaca aguda, hipotonía, hipertonía, angina de pecho, infarto de miocardio, miocardiopatía, insuficiencia cardíaca congestiva, arteriosclerosis, enfermedades de las arterias coronarias, restenosis y estenosis vascular.
- 15
- 20