

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 539 265**

51 Int. Cl.:

A61K 45/06 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.04.2012 E 12721779 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.03.2015 EP 2699575**

54 Título: **Triazolopiridinas**

30 Prioridad:

21.04.2011 EP 11163342

27.05.2011 EP 11167872

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

29.06.2015

73 Titular/es:

BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH

(100.0%)

Alfred-Nobel-Str. 10

40789 Monheim, DE

72 Inventor/es:

SCHULZE, VOLKER;

KOSEMUND, DIRK;

WENGNER, ANTJE, MARGRET;

SIEMEISTER, GERHARD;

STÖCKIGT, DETLEF;

LIENAU, PHILIP;

SCHIROK, HARTMUT y

BRIEM, HANS

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 539 265 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

Triazolopiridinas

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

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos químicos que inhiben Mps-1 (Huso Monopolar 1) cinasa (conocida también como tirosina treonina cinasa, TTK). La Mps-1 es una Ser/Thr cinasa de especificidad dual que desempeña un papel fundamental en la activación del punto de control mitótico (también conocido como punto de control del huso, punto de control del ensamblaje del huso) asegurando de esa manera una segregación apropiada de cromosomas durante la mitosis [Abrieu A et al., Cell, 2001, 106, 83-93]. Cada célula que se divide tiene que asegurar una separación igual de los cromosomas replicados en las dos células hijas. Tras entrar en mitosis, los cromosomas se fijan en sus cinetocoros a los microtúbulos del aparato del huso. El punto de control mitótico es un mecanismo de vigilancia que es activo en tanto que estén presentes cinetocoros no fijados, y evita que las células mitóticas entren en anafase y, de ese modo, completen la división celular con cromosomas no fijados [Suijkerbuijk SJ y Kops GJ, Biochemica et Biophysica Acta, 2008, 1786, 24-31; Musacchio A y Salmon ED, Nat Rev Mol Cell Biol., 2007, 8, 379-93]. Una vez que todos los cinetocoros se han fijado de una manera anfitélica correcta, es decir, bipolar, con el huso mitótico, el punto de control se satisface y la célula entra en anafase y continúa la mitosis. El punto de control mitótico consiste en una red compleja de un número de proteínas esenciales, incluyendo miembros de las familias MAD (deficientes en la detención mitótica, MAD 1-3) y Bub (gemación desinhibida por bencimidazol, Bub 1-3), la proteína motora CENP-E, Mps-1 cinasa, así como otros componentes, muchos de los cuales están sobre-expresados en las células proliferantes (por ejemplo, células cancerosas) y tejidos [Yuan B et al., Clinical Cancer Research, 2006, 12, 405-10]. El papel fundamental de la actividad de la Mps-1 cinasa en la señalización del punto de control mitótico se ha mostrado mediante silenciamiento por shRNA, genética química así como inhibidores químicos de Mps-1 cinasa [Jelluma N et al., PLoS ONE, 2008, 3, e2415; Jones MH et al., Current Biology, 2005, 15, 160-65; Dorer RK et al., Current Biology, 2005, 15, 1070-76; Schmidt M et al., EMBO Reports, 2005, 6, 866-72].

Existe abundantes pruebas que relacionan una función reducida pero incompleta del punto de control mitótico con aneuploidía y tumorigénesis [Weaver BA y Cleveland DW, Cancer Research, 2007, 67, 10103-5; King RW, Biochimica et Biophysica Acta, 2008, 1786, 4-14]. Por el contrario, se ha reconocido que la inhibición completa del punto de control mitótico da como resultado una falta de segregación grave del cromosoma e inducción de la apoptosis en células tumorales [Kops GJ et al., Nature Reviews Cancer, 2005, 5, 773-85; Schmidt M y Medema RH, Cell Cycle, 2006, 5, 159-63; Schmidt M y Bastians H, Drug Resistance Updates, 2007, 10, 162-81]. Por lo tanto, la abolición del punto de control mitótico a través de la inhibición farmacológica de Mps-1 cinasa u otros componentes del punto de control mitótico representa un nuevo enfoque para el tratamiento de trastornos proliferativos, incluyendo tumores sólidos tales como carcinomas y sarcomas y leucemias y neoplasias linfoides u otros trastornos asociados con la proliferación celular descontrolada.

En la técnica anterior se han descrito diferentes compuestos que muestran un efecto inhibitorio sobre Mps-1 cinasa:

El documento WO 2009/024824 A1 describe 2-anilino-purina-8-onas como inhibidores de Mps-1 para el tratamiento de trastornos proliferativos. El documento WO 2010/124826 A1 describe compuestos de imidazoquinoxalinas sustituidas como inhibidores de Mps-1 cinasa o TTK. El documento WO 2011/026579 A1 describe aminoquinoxalinas sustituidas como inhibidores de Mps-1.

Se han descrito compuestos de triazolopiridinas sustituidas para el tratamiento o profilaxis de diferentes enfermedades:

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

El documento WO 2009/010530 A1 describe compuestos heteroarílicos bicíclicos y su uso como fosfatidilinositol (PI) 3-cinasa. Entre otros compuestos, también se mencionan triazolopiridinas sustituidas.

El documento WO 2009/027283 A1 describe compuestos de triazolopiridinas y su uso como inhibidores de ASK (cinasa reguladora de la señal de apoptosis) para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias y enfermedades neurodegenerativas.

El documento WO 2009/047514 A1 (Cancer Research Technology Limited) se refiere a compuestos de [1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-piridina y de [1,2,4]-triazolo-[1,5-c]-pirimidina que inhiben la función de la tirosina cinasa receptora

AXL, y al tratamiento de enfermedades y afecciones que están mediadas por la tirosina cinasa receptora AXL, que mejoran por la inhibición de la función de la tirosina cinasa receptora AXL, etc., incluyendo afecciones proliferativas tales como cáncer, etc. Dichos compuestos se ejemplifican como poseedores de un sustituyente en la posición 5 de dichos compuestos y un sustituyente en la posición 2.

- 5 El documento WO 2010/092041 A1 (Fovea Pharmaceuticals SA) se refiere a [1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-piridinas, que son útiles como inhibidores selectivos de cinasas, a métodos para producir tales compuestos y a métodos para tratar o mejorar un trastorno mediado por cinasas.

10 Sin embargo, el estado de la técnica descrito anteriormente no describe los compuestos de triazolopiridinas de fórmula general (I) de la presente invención, o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos, como se describe y define aquí, y que en este texto se denominan "compuestos de la presente invención", o su actividad farmacológica.

15 En particular, se ha descubierto sorprendentemente que dichos compuestos de la presente invención inhiben eficazmente Mps-1 cinasa y, por lo tanto, se pueden usar para el tratamiento o profilaxis de enfermedades de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celulares descontrolados, respuestas inmunitarias celulares inapropiadas, o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas, o enfermedades que van acompañadas de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celulares descontrolados, respuestas inmunitarias celulares inapropiadas, o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas, particularmente en las que el crecimiento, proliferación y/o supervivencia celulares descontrolados, las respuestas inmunitarias celulares inapropiadas, o las respuestas inflamatorias celulares inapropiadas están mediadas por Mps-1 cinasa, tal como, por ejemplo, tumores hematológicos, tumores sólidos, y/o metástasis de los mismos, por ejemplo leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello, incluyendo tumores del cerebro y metástasis del cerebro, tumores del tórax, incluyendo tumores de pulmón macrocíticos y microcíticos, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores de mamaros y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos, incluyendo tumores renales, de vejiga y de próstata, tumores de la piel y sarcomas, y/o metástasis de los mismos.

- 25 El documento WO2011/063908 también está relacionado con compuestos de triazolopiridina como inhibidores de Mps-1. La eficacia para inhibir Mps-1 cinasa se midió en un ensayo de Mps-1 cinasa con una concentración de 10 μ M de trifosfato de adenosina (ATP).

30 La concentración celular de ATP en mamíferos está en el intervalo milimolar. Por lo tanto, es importante que una sustancia farmacéutica también sea eficaz inhibiendo Mps-1 cinasa en un ensayo de cinasa con una concentración de ATP en el intervalo milimolar, por ejemplo 2 mM de ATP, a fin de lograr potencialmente un efecto antiproliferativo en un ensayo celular.

Para la dosificación oral, es esencial que una sustancia farmacéutica sea hidrolíticamente estable en medio ácido, por ejemplo a pH 2, para evitar la hidrólisis del compuesto farmacéutico antes de la absorción.

- 35 La concentración inhibidora semimáxima (IC_{50}) de los compuestos más potentes especificados en el documento WO2011/063908, determinada en un ensayo de Mps-1 cinasa con una concentración de 10 μ M de ATP, fue menor que 2 nM (más potente que 2 nM). Sin embargo, todos estos compuestos muestran una IC_{50} mayor que 30 nM (menos potente que 30 nM) en un ensayo de Mps-1 cinasa con una concentración de 2 mM de ATP, o muestran una estabilidad hidrolítica baja a pH 2 con un decaimiento de más de 15% después de 24 h.

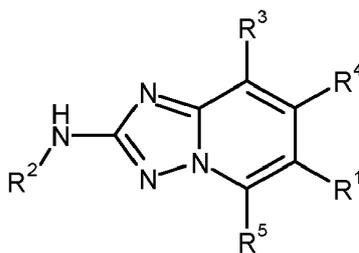
Se encontró sorprendentemente que los compuestos de la presente invención se caracterizan por

- 40 - una IC_{50} menor que 2 nM (más potente que 2 nM) en un ensayo de MPs-1 cinasa con una concentración de 10 μ M de ATP, y
- una IC_{50} menor que 30 nM (más potente que 30 nM) en un ensayo de MPs-1 cinasa con una concentración de 2 mM de ATP, y
- una estabilidad hidrolítica elevada, con menos de 10% de decaimiento después de 24 h a pH 2.

45 Por tanto, los compuestos de la presente invención tienen propiedades sorprendentes y ventajosas. Estos hallazgos inesperados dan lugar a la presente invención de selección. Los compuestos de la presente invención se seleccionan deliberadamente de la fórmula general del documento WO2011/063908 debido a sus propiedades inhibitorias y de estabilidad superiores.

SUMARIO DE LA INVENCION

- 50 La presente invención proporciona nuevos compuestos de fórmula general (I):



(I)

en la que:

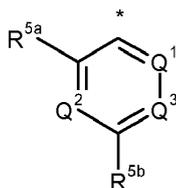
R¹ representa un grupo fenilo o piridilo

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

R⁶-(alcoxi de C₁-C₆)-, R⁶-O-, -C(=O)R⁶, -C(=O)O-R⁶, -N(H)C(=O)R⁶, -N(H)C(=O)NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -C(=O)N(H)R⁶, -C(=O)NR⁶R⁷, R⁶-S-, R⁶-S(=O)₂-, -N(H)S(=O)₂R⁶, -S(=O)₂N(H)R⁶; y

- el cual está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de: halo-, hidroxil-, nitro-, alquilo de C₁-C₆-, alcoxi de C₁-C₆-, hidroxil-alquilo de C₁-C₆-, -N(H)C(=O)R⁸, -N(H)C(=O)NR⁸R⁷, -C(=O)N(H)R⁸, -N(H)S(=O)₂R⁸;

R² representa un grupo



en el que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

Q¹ representa un grupo seleccionado de: N, CH, C-(alquilo de C₁-C₆), C-(alcoxi de C₁-C₆), C-halo;

Q² representa un grupo seleccionado de: N, CH, CR^{5b};

Q³ representa un grupo seleccionado de: N, CH, CR^{5b};

R^{5a} representa un grupo seleccionado de:

halo-, nitro-, alquilo de C₁-C₆-, halo-alquilo de C₁-C₆-, alcoxi de C₁-C₆-, halo-alcoxi de C₁-C₆-, hidroxil-alquilo de C₁-C₆-, alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆-, halo-alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆-, R⁸-(alcoxi de C₁-C₆)-, R⁸-O-, -NR⁸R⁷, R⁸-S-, R⁸-S(=O)-, R⁸-S(=O)₂-, (cicloalquilo C₃-C₆)-(CH₂)_n-O-;

R^{5b} representa un grupo seleccionado de:

halo-, hidroxil-, ciano-, nitro-, alquilo de C₁-C₆-, halo-alquilo de C₁-C₆-, alcoxi de C₁-C₆-, halo-alcoxi de C₁-C₆-, hidroxil-alquilo de C₁-C₆-, alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆-, halo-alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆-, R⁸-(alquilo de C₁-C₆)-, R⁸-(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_m-, R⁸-(alcoxi de C₁-C₆)-, R⁸-(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_p-O-, R⁸-(alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆)-, R⁸-(alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆)-O-, -O-(CH₂)_n-C(=O)NR⁸R⁷, R⁸-O-, -C(=O)R⁸, -C(=O)O-R⁸, -OC(=O)-R⁸, -N(H)C(=O)R⁸, -N(R⁷)C(=O)R⁸, -N(H)C(=O)NR⁸R⁷, -N(R⁷)C(=O)NR⁸R⁷, -NR⁸R⁷, -NR⁷, -C(=O)N(H)R⁸, -C(=O)NR⁸R⁷, R⁸-S-, R⁸-S(=O)-, R⁸-S(=O)₂-, -N(H)S(=O)R⁸, -N(R⁷)S(=O)R⁸, -S(=O)N(H)R⁸, -S(=O)NR⁸R⁷, -N(H)S(=O)₂R⁸, -N(R⁷)S(=O)₂R⁸, -S(=O)₂N(H)R⁸, -S(=O)₂NR⁸R⁷, -S(=O)(=NR⁸)R⁷, -S(=O)(=NR⁷)R⁸, -N=S(=O)(R⁸)R⁷;

R³ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxil-, amino-, ciano-, nitro-, alquilo de C₁-C₄-, halo-alquilo de C₁-C₄-, alcoxi de C₁-C₄-, halo-alcoxi de C₁-C₄-, hidroxil-alquilo de C₁-C₄-, alcoxi de C₁-C₄-alquilo de C₁-C₄-, halo-alcoxi de C₁-C₄-alquilo de C₁-C₄-, alqueno de C₂-C₆-, alqueno de C₂-C₆-, halo-alqueno de C₂-C₆-, halo-alqueno de C₂-C₆-, cicloalquilo de C₃-C₆-, o halo-cicloalquilo de C₃-C₆;

R⁴ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxil-, amino-, ciano-, nitro-, alquilo de C₁-C₄-, halo-alquilo de C₁-C₄-, alcoxi de C₁-C₄-, halo-alcoxi de C₁-C₄-, hidroxil-alquilo de C₁-C₄-, alcoxi de C₁-

C₄-alquilo de C₁-C₄-, halo-alcoxi de C₁-C₄-alquilo de C₁-C₄-, alqueno de C₂-C₆-, alqueno de C₂-C₆-, halo-alqueno de C₂-C₆-, halo-alqueno de C₂-C₆-, cicloalquilo de C₃-C₆-, o halo-cicloalquilo de C₃-C₆-;

R⁵ representa un átomo de hidrógeno;

5 R⁶ representa un grupo seleccionado de cicloalquilo de C₃-C₆-, heterociclilo de 3 a 10 miembros-, arilo-, heteroarilo-, -(CH₂)_q-(cicloalquilo de C₃-C₆), -(CH₂)_q-(heterociclilo de 3 a 10 miembros), -(CH₂)_q-arilo, o -(CH₂)_q-heteroarilo, en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:

10 halo-, hidroxilo-, ciano-, nitro-, alquilo de C₁-C₆-, halo-alquilo de C₁-C₆-, alcoxi de C₁-C₆-, halo-alcoxi de C₁-C₆-, hidroxilo-alquilo de C₁-C₆-, alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆-, halo-alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆-, R⁸-(alquilo de C₁-C₆)-, R⁸-(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_m-, R⁸-(alcoxi de C₁-C₆)-, R⁸-(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_p-O-, R⁸-(alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆)-, R⁸-(alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆)-O-, arilo-, R⁸-O-, -C(=O)R⁸-, -C(=O)O-R⁸-, -OC(=O)-R⁸-, -N(H)C(=O)R⁸-, -N(R⁷)C(=O)R⁸-, -N(H)C(=O)NR⁸R⁷-, -N(R⁷)C(=O)NR⁸R⁷-, -NR⁸R⁷-, -C(=O)N(H)R⁸-, -C(=O)NR⁸R⁷-, R⁸-S-, R⁸-S(=O)-, R⁸-S(=O)₂-, -N(H)S(=O)R⁸-, -N(R⁷)S(=O)R⁸-, -S(=O)N(H)R⁸-, -S(=O)NR⁸R⁷-, -N(H)S(=O)₂R⁸-, -N(R⁷)S(=O)₂R⁸-, -S(=O)₂N(H)R⁸-, -S(=O)₂NR⁸R⁷-, -S(=O)(=NR⁸)R⁷-, -S(=O)(=NR⁷)R⁸-, -N=S(=O)(R⁸)R⁷;

15 R⁷ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C₁-C₆- o un grupo cicloalquilo de C₃-C₆-;

R⁸ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁-C₆- o cicloalquilo de C₃-C₆-, en el que dicho grupo alquilo de C₁-C₆- o cicloalquilo de C₃-C₆- está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:

20 halo-, hidroxilo-, -NHR⁷-, -NR⁷R⁷-, -N(alquilo de C₁-C₃)-C(=O)R⁷-, -N(alquilo de C₁-C₃)-C(=O)OR⁷-, alquilo de C₁-C₃-, R⁷-S(=O)₂-, alcoxi de C₁-C₃-, halo-alcoxi de C₁-C₃-;

n, m, p representan, independientemente entre sí, un número entero de 0, 1, 2 ó 3;

y

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

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

30 Los compuestos de triazolopiridina de fórmula general (I) inhiben eficazmente Mps-1 cinasa – incluso a concentraciones elevadas de ATP – y muestran una estabilidad hidrolítica elevada. La presente invención se refiere a los compuestos de triazolopiridina de fórmula general (I) como se describe y define aquí, a métodos para preparar dichos compuestos, a composiciones y combinaciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, al uso de dichos compuestos para fabricar una composición farmacéutica para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad, así como a compuestos intermedios útiles en la preparación de dichos compuestos. En lo sucesivo se especifican realizaciones preferidas de la presente invención, así como en las reivindicaciones dependientes.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La expresión “átomo de halógeno” o “halo-” debe entenderse que significa un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

35 La expresión “alquilo de C₁-C₆” debe entenderse que significa preferiblemente un grupo hidrocarbonado monovalente, saturado, lineal o ramificado, que tiene 1, 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono, por ejemplo un grupo metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, iso-propilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, iso-pentilo, 2-metilbutilo, 1-metilbutilo, 1-etilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, neo-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 2-etilbutilo, 1-etilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, o 1,2-dimetilbutilo, o un isómero de los mismos. Particularmente, dicho grupo tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono (“alquilo de C₁-C₄”), por ejemplo un grupo metilo, etilo, propilo, butilo, iso-propilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, más particularmente 1, 2 ó 3 átomos de carbono (“alquilo de C₁-C₃”), por ejemplo un grupo metilo, etilo, n-propilo- o iso-propilo.

45 La expresión “halo-alquilo de C₁-C₆” debe entenderse que significa preferiblemente un grupo hidrocarbonado monovalente, saturado, lineal o ramificado, en el que la expresión “alquilo de C₁-C₆” está definido más arriba, y en el que uno o más átomos de hidrógeno están sustituidos por un átomo de halógeno, de manera idéntica o diferente, es decir, siendo un átomo de halógeno independiente del otro. Particularmente, dicho átomo de halógeno es F. Dicho grupo halo-alquilo de C₁-C₆ es, por ejemplo, -CF₃-, -CHF₂-, -CH₂F-, -CF₂CF₃-, o -CH₂CF₃-.

50 La expresión “alcoxi de C₁-C₆” debe entenderse que significa preferiblemente un grupo hidrocarbonado monovalente, saturado, lineal o ramificado, de fórmula -O-(alquilo de C₁-C₆), en el que la expresión “C₁-C₆ alquilo” se define más arriba, por ejemplo un grupo metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, iso-butoxi, terc-butoxi, sec-butoxi, pentoxi, iso-pentoxi, o n-hexoxi, o un isómero de los mismos.

La expresión "halo-alcoxi de C₁-C₆" debe entenderse que significa preferiblemente un grupo alcoxi de C₁-C₆ monovalente, saturado, lineal o ramificado, como se define más arriba, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno están sustituidos, de manera idéntica o diferente, por un átomo de halógeno. Particularmente, dicho átomo de halógeno es F. Dicho grupo halo-alcoxi de C₁-C₆ es, por ejemplo, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, -OCF₂CF₃, o -OCH₂CF₃.

La expresión "alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆" debe entenderse que significa preferiblemente un grupo alquilo de C₁-C₆, como se define más arriba, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno están sustituidos, de manera idéntica o diferente, por un grupo alcoxi de C₁-C₆, como se define más arriba, por ejemplo un grupo metoxialquilo, etoxialquilo, propiloxialquilo, iso-propoxialquilo, butoxialquilo, iso-butoxialquilo, terc-butoxialquilo, sec-butoxialquilo, pentiloxialquilo, iso-pentiloxialquilo, hexiloxialquilo, o un isómero de los mismos.

La expresión "halo-alcoxi C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆" debe entenderse que significa preferiblemente un grupo alcoxi C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆ monovalente, saturado, lineal o ramificado, como se define más arriba, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno están sustituidos, de manera idéntica o diferente, por un átomo de halógeno. Particularmente, dicho átomo de halógeno es F. Dicho grupo halo-alcoxi C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆ es, por ejemplo, -CH₂CH₂OCF₃, -CH₂CH₂OCHF₂, -CH₂CH₂OCH₂F, -CH₂CH₂OCF₂CF₃, o -CH₂CH₂OCH₂CF₃.

La expresión "alqueno de C₂-C₆" debe entenderse que significa preferiblemente un grupo hidrocarbonado monovalente, lineal o ramificado, que contiene uno o más dobles enlaces, y que tiene 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono, particularmente 2 ó 3 átomos de carbono ("alqueno de C₂-C₃"), entendiéndose que en el caso en el que dicho grupo alqueno contenga más de un doble enlace, entonces dichos dobles enlaces pueden estar aislados, o conjugados, entre sí. Dicho grupo alqueno es, por ejemplo, un grupo vinilo, alilo, (E)-2-metilvinilo, (Z)-2-metilvinilo, homoalilo, (E)-but-2-enilo, (Z)-but-2-enilo, (E)-but-1-enilo, (Z)-but-1-enilo, pent-4-enilo, (E)-pent-3-enilo, (Z)-pent-3-enilo, (E)-pent-2-enilo, (Z)-pent-2-enilo, (E)-pent-1-enilo, (Z)-pent-1-enilo, hex-5-enilo, (E)-hex-4-enilo, (Z)-hex-4-enilo, (E)-hex-3-enilo, (Z)-hex-3-enilo, (E)-hex-2-enilo, (Z)-hex-2-enilo, (E)-hex-1-enilo, (Z)-hex-1-enilo, isopropenilo, 2-metilprop-2-enilo, 1-metilprop-2-enilo, 2-metilprop-1-enilo, (E)-1-metilprop-1-enilo, (Z)-1-metilprop-1-enilo, 3-metilbut-3-enilo, 2-metilbut-3-enilo, 1-metilbut-3-enilo, 3-metilbut-2-enilo, (E)-2-metilbut-2-enilo, (Z)-2-metilbut-2-enilo, (E)-1-metilbut-2-enilo, (Z)-1-metilbut-2-enilo, (E)-3-metilbut-1-enilo, (Z)-3-metilbut-1-enilo, (E)-2-metilbut-1-enilo, (Z)-2-metilbut-1-enilo, (E)-1-metilbut-1-enilo, (Z)-1-metilbut-1-enilo, 1,1-dimetilprop-2-enilo, 1-etilprop-1-enilo, 1-propilvinilo, 1-isopropilvinilo, 4-metilpent-4-enilo, 3-metilpent-4-enilo, 2-metilpent-4-enilo, 1-metilpent-4-enilo, 4-metilpent-3-enilo, (E)-3-metilpent-3-enilo, (Z)-3-metilpent-3-enilo, (E)-2-metilpent-3-enilo, (Z)-2-metilpent-3-enilo, (E)-1-metilpent-3-enilo, (Z)-1-metilpent-3-enilo, (E)-4-metilpent-2-enilo, (Z)-4-metilpent-2-enilo, (E)-3-metilpent-2-enilo, (Z)-3-metilpent-2-enilo, (E)-2-metilpent-2-enilo, (Z)-2-metilpent-2-enilo, (E)-1-metilpent-2-enilo, (Z)-1-metilpent-2-enilo, (E)-4-metilpent-1-enilo, (Z)-4-metilpent-1-enilo, (E)-3-metilpent-1-enilo, (Z)-3-metilpent-1-enilo, (E)-2-metilpent-1-enilo, (Z)-2-metilpent-1-enilo, (E)-1-metilpent-1-enilo, (Z)-1-metilpent-1-enilo, 3-etilbut-3-enilo, 2-etilbut-3-enilo, 1-etilbut-3-enilo, (E)-3-etilbut-2-enilo, (Z)-3-etilbut-2-enilo, (E)-2-etilbut-2-enilo, (Z)-2-etilbut-2-enilo, (E)-1-etilbut-2-enilo, (Z)-1-etilbut-2-enilo, (E)-3-etilbut-1-enilo, (Z)-3-etilbut-1-enilo, 2-etilbut-1-enilo, (E)-1-etilbut-1-enilo, (Z)-1-etilbut-1-enilo, 2-propilprop-2-enilo, 1-propilprop-2-enilo, 2-isopropilprop-2-enilo, 1-isopropilprop-2-enilo, (E)-2-propilprop-1-enilo, (Z)-2-propilprop-1-enilo, (E)-1-propilprop-1-enilo, (Z)-1-propilprop-1-enilo, (E)-2-isopropilprop-1-enilo, (Z)-2-isopropilprop-1-enilo, (E)-1-isopropilprop-1-enilo, (Z)-1-isopropilprop-1-enilo, (E)-3, 3-dimetilprop-1-enilo, (Z)-3,3-dimetilprop-1-enilo, 1-(1,1-dimetiletil)etenilo, buta-1,3-dienilo, penta-1,4-dienilo, hexa-1,5-dienilo, o metilhexadienilo. Particularmente, dicho grupo es vinilo o alilo.

La expresión "alquino de C₂-C₆" debe entenderse que significa preferiblemente un grupo hidrocarbonado monovalente, lineal o ramificado, que contiene uno o más triples enlaces, y que contiene 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono, particularmente 2 ó 3 átomos de carbono ("alquino de C₂-C₃"). Dicho grupo alquino de C₂-C₆ es, por ejemplo, un grupo etinilo, prop-1-inilo, prop-2-inilo, but-1-inilo, but-2-inilo, but-3-inilo, pent-1-inilo, pent-2-inilo, pent-3-inilo, pent-4-inilo, hex-1-inilo, hex-2-inilo, hex-3-inilo, hex-4-inilo, hex-5-inilo, 1-metilprop-2-inilo, 2-metilbut-3-inilo, 1-metilbut-3-inilo, 1-metilbut-2-inilo, 3-metilbut-1-inilo, 1-etilprop-2-inilo, 3-metilpent-4-inilo, 2-metilpent-4-inilo, 1-metilpent-4-inilo, 2-metilpent-3-inilo, 1-metilpent-3-inilo, 4-metilpent-2-inilo, 1-metilpent-2-inilo, 4-metilpent-1-inilo, 3-metilpent-1-inilo, 2-etilbut-3-inilo, 1-etilbut-3-inilo, 1-etilbut-2-inilo, 1-propilprop-2-inilo, 1-isopropilprop-2-inilo, 2,2-dimetil-but-3-inilo, 1,1-dimetilbut-3-inilo, 1,1-dimetilbut-2-inilo, o 3,3-dimetil-but-1-inilo. Particularmente, dicho grupo alquino es etinilo, prop-1-inilo, o prop-2-inilo.

La expresión "cicloalquilo de C₃-C₆" debe entenderse que significa preferiblemente un anillo hidrocarbonado mono- o bicíclico, monovalente, saturado, que contiene 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono ("cicloalquilo de C₃-C₆"). Dicho grupo cicloalquilo de C₃-C₆ es, por ejemplo, un anillo hidrocarbonado monocíclico, por ejemplo un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, o ciclohexilo, o un anillo hidrocarbonado bicíclico. Dicho anillo de cicloalquilo puede contener opcionalmente uno o más dobles enlaces, por ejemplo cicloalqueno, tal como un grupo ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo o ciclohexenilo, en el que el enlace entre dicho anillo con el resto de la molécula puede ser cualquier átomo de carbono de dicho anillo, sea saturado o insaturado.

La expresión "anillo heterocíclico", como se usa en la expresión "anillo heterocíclico de 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 miembros" o "anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros" o "anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros", por ejemplo, como se usa en la definición de compuestos de fórmula general (I) como se definen aquí, debe entenderse que significa un anillo que contiene un átomo de nitrógeno, saturado o parcialmente insaturado, mono-, bi- o poli-cíclico, siendo dicho

átomo de nitrógeno el punto de fijación de dicho anillo heterocíclico con el resto de la molécula. Dicho anillo que contiene un átomo de nitrógeno contiene opcionalmente también 1 ó 2 grupos que contienen heteroátomo seleccionados de O, C(=O), S, S(=O), S(=O)₂, NR', en el que R' representa alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, -C(=O)-(alquilo de C₁-C₆) o -C(=O)-(cicloalquilo de C₁-C₆). Particularmente, sin estar limitados a ello, dicho anillo que contiene un átomo de nitrógeno puede ser un anillo de 4 miembros, tal como un anillo de azetidino, por ejemplo, o un anillo de 5 miembros, tal como un anillo de pirrolidino, por ejemplo, o un anillo de 6 miembros, tal como un anillo de piperidino, piperazino, morfolino, o tiomorfolino, por ejemplo, o un anillo de 7 miembros, tal como un anillo de diazepano, por ejemplo, o un anillo de 8, 9 ó 10 miembros, tal como un anillo de cicloheptilamino, ciclooctilamino, o ciclononilamino, respectivamente, por ejemplo; reiterándose que cualquiera de los anillos mencionados anteriormente que contienen un átomo de nitrógeno pueden contener adicionalmente 1 ó 2 grupos que contienen heteroátomo seleccionados de O, C(=O), S, S(=O), S(=O)₂, NR', en el que R es como se define más arriba. Como se menciona más arriba, dicho anillo que contiene un átomo de nitrógeno puede ser bicíclico, tal como, sin estar limitado a ello, un anillo de 5,5 miembros, por ejemplo un anillo de hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-ilo, o un anillo bicíclico de 5,6 miembros, por ejemplo un anillo de hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-ilo, o por ejemplo. Como se menciona más arriba, dicho anillo que contiene un átomo de nitrógeno puede estar parcialmente insaturado, es decir, puede contener uno o más dobles enlaces, tales como, sin estar limitado a ello, un anillo de 2,5-dihidro-1H-pirrolilo, 4H-[1,3,4]tiadiazino, 4,5-dihidrooxazolilo, o 4H-[1,4]tiazino, por ejemplo, o puede estar benzo-condensado, tal como, sin estar limitado a ello, un anillo de dihidroisoquinolino, por ejemplo.

La expresión "heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros" debe entenderse que significa preferiblemente un anillo hidrocarbonado saturado o parcialmente insaturado, monovalente, mono- o bicíclico, que contiene 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, o 9 átomos de carbono, y uno o más grupos que contienen heteroátomo seleccionados de C(=O), O, S, S(=O), S(=O)₂, NH, NR', en el que R' representa un grupo alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, C(=O)-(alquilo de C₁-C₆) o -C(=O)-(cicloalquilo de C₁-C₆). Particularmente, dicho anillo puede contener 2, 3, 4 ó 5 átomos de carbono, y uno o más de los grupos mencionados anteriormente que contienen heteroátomo (un "heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros"), más particularmente dicho anillo puede contener 4 ó 5 átomos de carbono, y uno o más de los grupos mencionados anteriormente que contienen heteroátomo (un "heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros"). Dicho anillo heterocicloalquilo es, por ejemplo, un anillo heterocicloalquilo monocíclico tal como un grupo oxirano, oxetano, aziridino, azetidino, tetrahidrofuranilo, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, pirrolino, tetrahidropirano, piperidino, morfolino, ditiano, tiomorfolino, piperazino, tritiano, o quinuclidino. Opcionalmente, dicho anillo heterocicloalquilo puede contener uno o más dobles enlaces, por ejemplo un grupo 4H-pirano, 2H-pirano, 3H-diazirino, 2,5-dihidro-1H-pirrolilo, [1,3]dioxolilo, 4H-[1,3,4]tiadiazino, 2,5-dihidrofuranilo, 2,3-dihidrofuranilo, 2,5-dihidrotiofenilo, 2,3-dihidrotiofenilo, 4,5-dihidrooxazolilo, o 4H-[1,4]tiazino, o puede estar benzocondensado.

El término "arilo" debe entenderse que significa preferiblemente un anillo hidrocarbonado monovalente, aromático o parcialmente aromático, mono-, o bi- o tricíclico que tiene 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 ó 14 átomos de carbono (un grupo "arilo de C₆-C₁₄"), particularmente un anillo que tiene 6 átomos de carbono (un grupo "arilo de C₆"), por ejemplo un grupo fenilo, o un grupo bifenilo, o un anillo que tiene 9 átomos de carbono (un grupo "arilo de C₉"), por ejemplo un grupo indano o indenilo, o un anillo que tiene 10 átomos de carbono (un grupo "arilo de C₁₀"), por ejemplo un grupo tetralino, dihidronaftilo, o naftilo, o un anillo que tiene 13 átomos de carbono, (un grupo "arilo de C₁₃"), por ejemplo un grupo fluorenilo, o un anillo que tiene 14 átomos de carbono, (un grupo "arilo de C₁₄"), por ejemplo un grupo antranilo.

El término "heteroarilo" se entiende que significa preferiblemente un sistema anular aromático monovalente, aromático, mono- o bicíclico que tiene 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 ó 14 átomos anulares (un grupo "heteroarilo de 5 a 14 miembros"), particularmente 5 ó 6 ó 9 ó 10 átomos, y que contiene al menos un heteroátomo, que pueden ser iguales o diferentes, siendo dicho heteroátomo tal como oxígeno, nitrógeno o azufre, y puede ser monocíclico, bicíclico, o tricíclico, y además en cada caso puede estar benzocondensado. Particularmente, heteroarilo se selecciona de tienilo, furano, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tia-4H-pirazolilo, etc., y benzo derivados de los mismos, tales como, por ejemplo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, etc.; o piridilo, piridazino, pirimidino, pirazino, triazino, etc., y benzo derivados de los mismos, tales como, por ejemplo, quinolino, quinazolinilo, isoquinolino, etc.; o azocinilo, indolizino, purino, etc., y benzo derivados de los mismos; o cinolino, ftalazino, quinazolinilo, quinoxalino, naftiridino, pteridino, carbazolilo, acridino, fenazino, fenotiazino, fenoxazinilo, xantenilo, o oxepinilo, etc. Más particularmente, heteroarilo se selecciona de piridilo, benzofuranilo, bencisoxazolilo, indazolilo, quinazolinilo, tienilo, quinolino, benzotienilo, pirazolilo, o furano.

El término "alquileo" se entiende que significa preferiblemente una cadena hidrocarbonada opcionalmente sustituido (o "agrupación") que tiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono, es decir, un grupo -CH₂- opcionalmente sustituido ("metileno" o "agrupación de un solo miembro" o, por ejemplo -C(Me)₂-), -CH₂-CH₂- ("etileno", "dimetileno", o "agrupación de dos miembros"), -CH₂-CH₂-CH₂- ("propileno", "trimetileno", o "agrupación de tres miembros"), -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- ("butileno", "tetrametileno", o "agrupación de cuatro miembros"), -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- ("pentileno", "pentametileno" o "agrupación de cinco miembros"), o -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- ("hexileno", "hexametileno", o "agrupación de seis miembros"). Particularmente, dicha agrupación de alquileo tiene 1, 2, 3, 4 ó 5 átomos de carbono, más particularmente 1 ó 2 átomos de carbono.

El término "C₁-C₆", como se usa a lo largo de este texto, por ejemplo en el contexto de la definición de "alquilo de C₁-C₆", "haloalquilo de C₁-C₆", "alcoxi de C₁-C₆", o "haloalcoxi de C₁-C₆" debe entenderse que significa un grupo alquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 1 a 6, es decir, 1, 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono. Se entiende además que dicho término "C₁-C₆" se debe de interpretar como cualquier sub-intervalo comprendido en el mismo, por ejemplo C₁-C₆, C₂-C₅, C₃-C₄, C₁-C₂, C₁-C₃, C₁-C₄, C₁-C₅, C₁-C₆; particularmente C₁-C₂, C₁-C₃, C₁-C₄, C₁-C₅, C₁-C₆; más particularmente C₁-C₄; en el caso de "haloalquilo de C₁-C₆" o "haloalcoxi de C₁-C₆", aún más particularmente C₁-C₂.

De manera similar, como se usa aquí, el término "C₂-C₆", como se usa a lo largo de este texto, por ejemplo en el contexto de las definiciones de "alqueno de C₂-C₆" y "alquino de C₂-C₆", debe entenderse que significa un grupo alqueno o un grupo alquino que tiene un número finito de átomos de carbono de 2 a 6, es decir, 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono. Se entiende además que dicho término "C₂-C₆" se debe de interpretar como cualquier sub-intervalo comprendido en el mismo, por ejemplo C₂-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₂-C₃, C₂-C₄, C₂-C₅; particularmente C₂-C₃.

Además, como se usa aquí, el término "C₃-C₆", como se usa a lo largo de este texto, por ejemplo en el contexto de la definición de "cicloalquilo de C₃-C₆", debe entenderse que significa un grupo cicloalquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 3 a 6, es decir, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono. Debe entenderse adicionalmente que dicho término "C₃-C₆" debe interpretarse como cualquier sub-intervalo comprendido en el mismo, por ejemplo C₃-C₆, C₄-C₅, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₆, C₅-C₆; particularmente C₃-C₆.

Como se usa aquí, el término "grupo saliente" se refiere a un átomo o a un grupo de átomos que se elimina en una reacción química como especie estable tomada con sus electrones enlazantes. Preferiblemente, un grupo saliente se selecciona del grupo que comprende: halo, en particular cloro, bromo o yodo, metanosulfonilo, p-toluenosulfonilo, trifluorometanosulfonilo, nonafluorobutanosulfonilo, (4-bromo-benceno)sulfonilo, (4-nitro-benceno)sulfonilo, (2-nitro-benceno)sulfonilo, (4-isopropil-benceno)sulfonilo, (2,4,6-tri-isopropil-benceno)sulfonilo, (2,4,6-trimetil-benceno)sulfonilo, (4-tertbutil-benceno)sulfonilo, bencenosulfonilo, y (4-metoxi-benceno)sulfonilo.

Como se usa aquí, la expresión "una o más veces", por ejemplo en la definición de los sustituyentes de los compuestos de las fórmulas generales de la presente invención, se entiende que significa "una, dos, tres, cuatro o cinco veces, particularmente una, dos, tres o cuatro veces, más particularmente una, dos o tres veces, incluso más particularmente una o dos veces".

Cuando se usa aquí la forma plural de la palabra compuestos, sales, polimorfos, hidratos, solvatos y similares, se considera que esto significa también un solo compuesto, sal, polimorfo, isómero, hidrato, solvato o similar.

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

Los sustituyentes en un anillo también pueden estar presentes en cualquiera de las formas cis o trans. Se pretende que todas estas configuraciones (incluyendo enantiómeros y diastereómeros) estén incluidas dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos preferidos son aquellos que producen la actividad biológica más deseable. Los isómeros y estereoisómeros separados, puros o parcialmente purificados, o mezclas diastereoméricas o racémicas de los compuestos de esta invención también se incluyen dentro del alcance de la presente invención. La purificación y la separación de tales materiales pueden realizarse mediante técnicas convencionales conocidas en la técnica.

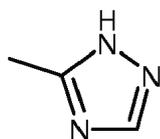
Los isómeros ópticos se pueden obtener por resolución de las mezclas racémicas de acuerdo con procedimientos convencionales, por ejemplo mediante la formación de sales diastereoisoméricas usando un ácido o base ópticamente activo o la formación de diastereómeros covalentes. Los ejemplos de ácidos apropiados son ácido tartárico, diacetiltartárico, ditoluoltartárico y canfosulfónico. Las mezclas de diaestereoisómeros se pueden separar en sus diastereómeros individuales en base a sus diferencias físicas y/o químicas por métodos conocidos en la técnica, por ejemplo mediante cromatografía o cristalización fraccionada. Las bases o ácidos ópticamente activos se liberan después de las sales diastereoméricas separadas. Un procedimiento diferente para la separación de isómeros ópticos implica el uso de cromatografía quiral (por ejemplo, columnas de HPLC quiral), con o sin derivatización convencional, elegida de forma óptima para maximizar la separación de los enantiómeros. Las columnas de HPLC quiral adecuadas son fabricadas por Diacel, por ejemplo Chiracel OD y Chiracel OJ, entre muchos otros, todas seleccionables de forma habitual. También son útiles las separaciones enzimáticas, con o sin derivatización. Los compuestos ópticamente activos de esta invención se pueden obtener igualmente mediante síntesis quirales utilizando materiales de partida ópticamente activos.

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

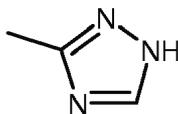
La invención también incluye todas las variaciones isotópicas adecuadas de un compuesto de la invención. Una variación isotópica de un compuesto de la invención se define como aquella en la que se sustituye al menos un átomo por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica encontrada habitual o predominantemente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en un compuesto de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo y yodo, tales como ^2H (deuterio), ^3H (tritio), ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{129}I y ^{131}I , respectivamente. Ciertas variaciones isotópicas de un compuesto de la invención, por ejemplo aquellas en las que se incorpora uno o más isótopos radioactivos tales como ^3H o ^{14}C , son útiles en estudios de distribución tisular de fármacos y/o sustratos. Los isótopos tritio y de carbono-14, es decir, ^{14}C , son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos tales como deuterio puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo semivida in vivo incrementada o requisitos de dosificación reducidos, y por tanto se pueden preferir en algunas circunstancias. Las variaciones isotópicas de un compuesto de la invención se pueden preparar generalmente mediante procedimientos convencionales conocidos por una persona experta en la técnica, tal como mediante los métodos ilustrativos o mediante las preparaciones descritas en los ejemplos más adelante aquí usando variaciones isotópicas apropiadas de reactivos adecuados.

La presente invención incluye todos los posibles estereoisómeros de los compuestos de la presente invención como estereoisómeros individuales, o como cualquier mezcla de dichos estereoisómeros, en cualquier relación. El aislamiento de un solo estereoisómero, por ejemplo un solo enantiómero o un solo diastereómero, de un compuesto de la presente invención se puede lograr por cualquier método adecuado del estado de la técnica, tal como cromatografía, especialmente cromatografía quiral, por ejemplo.

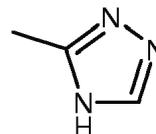
Además, los compuestos de la presente invención pueden existir como tautómeros. Por ejemplo, cualquier compuesto de la presente invención que contiene un resto pirazólico como grupo heteroarilo puede existir, por ejemplo, como un tautómero 1H, o un tautómero 2H, o incluso una mezcla en cualquier cantidad de los dos tautómeros, o un resto triazólico puede existir, por ejemplo, como un tautómero 1H, un tautómero 2H, o un tautómero 4H, o incluso una mezcla en cualquier cantidad de dichos tautómeros 1H, 2H y 4H, a saber:



1H-Tautómero



2H-Tautómero



4H-Tautómero

La presente invención incluye todos los posibles tautómeros de los compuestos de la presente invención como tautómeros individuales, o como cualquier mezcla de dichos tautómeros, en cualquier relación.

Además, los compuestos de la presente invención pueden existir como N-óxidos, que se definen por que al menos un nitrógeno de los compuestos de la presente invención está oxidado. La presente invención incluye todos los posibles N-óxidos.

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

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

Además, los compuestos de la presente invención pueden existir en forma libre, por ejemplo como una base libre, o como un ácido libre, o como un zwitterión, o pueden existir en forma de una sal. Dicha sal puede ser cualquier sal, ya sea una sal de adición orgánica o inorgánica, particularmente cualquier sal de adición orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable, usada habitualmente en farmacia.

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

Una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de los compuestos de la presente invención puede ser, por ejemplo, una sal de adición de ácidos de un compuesto de la presente invención que lleva un átomo de nitrógeno, en una cadena o en un anillo, por ejemplo, que es suficientemente básica, tal como una sal de adición de ácidos con

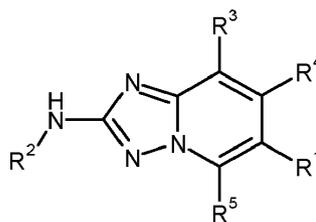
- un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, bisulfúrico, fosfórico, o nítrico, por ejemplo, o con un ácido orgánico, tal como ácido fórmico, acético, acetoacético, pirúvico, trifluoroacético, propiónico, butírico, hexanoico, heptanoico, undecanoico, láurico, benzoico, salicílico, 2-(4-hidroxibenzoil)-benzoico, canfórico, cinámico, ciclopentanopropiónico, diglucónico, 3-hidroxi-2-naftoico, nicotínico, pamoico, pectínico, persulfúrico, 3-fenilpropiónico, pícrico, piválico, 2-hidroxietanosulfonato, itacónico, sulfámico, trifluorometanosulfónico, dodecilsulfúrico, etanosulfónico, bencenosulfónico, para-toluenosulfónico, metanosulfónico, 2-naftalenosulfónico, naftalenodisulfónico, canfosulfónico, cítrico, tartárico, esteárico, láctico, oxálico, malónico, succínico, málico, adípico, algínico, maleico, fumárico, D-glucónico, mandélico, ascórbico, glucoheptanoico, glicerofosfórico, aspártico, sulfosalicílico, hemisulfúrico, o tiociánico, por ejemplo.
- Además, otra sal adecuada farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la presente invención que es suficientemente ácida es una sal de metal alcalino, por ejemplo una sal de sodio o potasio, sal de metal alcalino-térreo, por ejemplo una sal de calcio o magnesio, una sal de amonio o una sal con una base orgánica que da un catión fisiológicamente aceptable, por ejemplo una sal con N-metil-glucamina, dimetil-glucamina, etil-glucamina, lisina, dicitclohexilamina, 1,6-hexadiamina, etanolamina, glucosamina, sarcosina, serinol, tris-hidroxi-metilaminometano, aminopropanodiol, base sovak, 1-amino-2,3,4-butanotriol. Adicionalmente, los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferior tales como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo, y butilo; sulfatos de dialquilo como sulfato de dimetilo, dietilo, y dibutilo; y sulfatos de diamilo, haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, haluros de aralquilo como bromuros de bencilo y fenetilo y otros.
- Los expertos en la técnica reconocerán adicionalmente que las sales de adición de ácidos de los compuestos reivindicados se pueden preparar por reacción de los compuestos con el ácido inorgánico u orgánico apropiado por cualquiera de un número de métodos conocidos. Como alternativa, las sales de metales alcalinos y alcalino-térreos de compuestos ácidos de la invención se preparan haciendo reaccionar los compuestos de la invención con la base apropiada por una variedad de métodos conocidos.
- La presente invención incluye todas las posibles sales de los compuestos de la presente invención como sales simples, o como cualquier mezcla de dichas sales, en cualquier relación.

Como se usa aquí, la expresión "éster hidrolizable *in vivo*" se entiende que significa un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de la presente invención que contiene un grupo carboxi o hidroxilo, por ejemplo un éster farmacéuticamente aceptable que se hidroliza en el cuerpo humano o animal para producir el ácido o alcohol precursor. Los ésteres farmacéuticamente aceptables adecuados para carboxi incluyen, por ejemplo, ésteres de alquilo, cicloalquilo y fenilalquilo opcionalmente sustituido, en particular de bencilo, ésteres de alcoxi de C₁-C₆ metilo, por ejemplo metoximetilo, ésteres de alcanoil C₁-C₆-oximetilo, por ejemplo pivaloiloximetilo, ésteres de ftalidilo, ésteres de cicloalcoxi de C₃-C₈-carboniloxi-alquilo de C₁-C₆, por ejemplo 1-ciclohexilcarboniloxietilo; ésteres de 1,3-dioxolen-2-onilmetilo, por ejemplo 5-metil-1,3-dioxolen-2-onilmetilo; y ésteres de alcoxi de C₁-C₆-carboniloxietilo, por ejemplo 1-metoxicarboniloxietilo, y pueden formarse en cualquier grupo carboxi en los compuestos de esta invención.

Un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de la presente invención que contiene un grupo hidroxilo incluye ésteres inorgánicos tales como ésteres de fosfato y éteres de [alfa]-aciloxialquilo y compuestos relacionados que, como resultado de la hidrólisis *in vivo* del éster, se rompen para dar el grupo hidroxilo precursor. Los ejemplos de éteres de [alfa]-aciloxialquilo incluyen acetoximetoxi y 2,2-dimetilpropioniloximetoxi. Una selección de grupos formadores de éster hidrolizable *in vivo* para hidroxilo incluyen alcanoil, benzoil, fenilacetilo, y benzoil y fenilacetilo sustituidos, alcocarbonilo (para dar ésteres de carbonato de alquilo), dialquilcarbamoil y N-(dialquilaminoetil)-N-alquilcarbamoil (para dar carbamatos), dialquilaminoacetilo y carboxiacetilo. La presente invención cubre todos estos ésteres.

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

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



(I)

en la que:

R¹ representa un grupo fenilo o piridilo

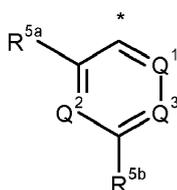
- el cual está sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:

5 R⁶-(alcoxi de C₁-C₆)-, R⁶-O-, -C(=O)R⁶, -C(=O)O-R⁶, -N(H)C(=O)R⁶, -N(H)C(=O)NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -C(=O)N(H)R⁶, -C(=O)NR⁶R⁷, R⁶-S-, R⁶-S(=O)₂-, -N(H)S(=O)₂R⁶, -S(=O)₂N(H)R⁶; y

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

10 halo-, hidroxi-, nitro-, alquilo de C₁-C₆-, alcoxi de C₁-C₆-, hidroxi-alquilo de C₁-C₆-, -N(H)C(=O)R⁸, -N(H)C(=O)NR⁸R⁷, -C(=O)N(H)R⁸, -N(H)S(=O)₂R⁸;

R² representa un grupo



en el que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

Q¹ representa un grupo seleccionado de: N, CH, C-(alquilo de C₁-C₆), C-(alcoxi de C₁-C₆), C-halo;

15 Q² representa un grupo seleccionado de: N, CH, CR^{5b};

Q³ representa un grupo seleccionado de: N, CH, CR^{5b};

R^{5a} representa un grupo seleccionado de:

20 halo-, nitro-, alquilo de C₁-C₆-, halo-alquilo de C₁-C₆-, alcoxi de C₁-C₆-, halo-alcoxi de C₁-C₆-, hidroxi-alquilo de C₁-C₆-, alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆-, halo-alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆-, R⁸-(alcoxi de C₁-C₆)-, R⁸-O-, -NR⁸R⁷,

R⁸-S-, R⁸-S(=O)-, R⁸-S(=O)₂-, (cicloalquilo de C₃-C₆)-(CH₂)_n-O-;

R^{5b} representa un grupo seleccionado de:

25 halo-, hidroxi-, ciano-, nitro-, alquilo de C₁-C₆-, halo-alquilo de C₁-C₆-, alcoxi de C₁-C₆-, halo-alcoxi de C₁-C₆-, hidroxi-alquilo de C₁-C₆-, alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆-, halo-alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆-, R⁸-(alquilo de C₁-C₆)-, R⁸-(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_m-, R⁸-(alcoxi de C₁-C₆)-, R⁸-(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_p-O-, R⁸-(alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆)-, R⁸-(alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆)-O-, -O-(CH₂)_n-C(=O)NR⁸R⁷, R⁸-O-, -C(=O)R⁸, -C(=O)O-R⁸, -OC(=O)-R⁸, -N(H)C(=O)R⁸, -N(R⁷)C(=O)R⁸, -N(H)C(=O)NR⁸R⁷, -N(R⁷)C(=O)NR⁸R⁷, -NR⁸R⁷, -NR⁷R⁷, -C(=O)N(H)R⁸, -C(=O)NR⁸R⁷, R⁸-S-, R⁸-S(=O)-, R⁸-S(=O)₂-, -N(H)S(=O)R⁸, -N(R⁷)S(=O)R⁸, -S(=O)N(H)R⁸, -S(=O)NR⁸R⁷, -N(H)S(=O)₂R⁸, -N(R⁷)S(=O)₂R⁸, -S(=O)₂N(H)R⁸, -S(=O)₂NR⁸R⁷, -S(=O)(=NR⁸)R⁷, -S(=O)(=NR⁷)R⁸, -N=S(=O)(R⁸)R⁷;

30 R³ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxi-, amino-, ciano-, nitro-, alquilo de C₁-C₄-, halo-alquilo de C₁-C₄-, alcoxi de C₁-C₄-, halo-alcoxi de C₁-C₄-, hidroxi-alquilo de C₁-C₄-, alcoxi de C₁-C₄-alquilo de C₁-C₄-, halo-alcoxi de C₁-C₄-alquilo de C₁-C₄-, alqueno de C₂-C₆-, alqueno de C₂-C₆-, halo-alqueno de C₂-C₆-, halo-alqueno de C₂-C₆-, cicloalquilo de C₃-C₆-, o halo-cicloalquilo de C₃-C₆;

35 R⁴ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxi-, amino-, ciano-, nitro-, alquilo de C₁-C₄-, halo-alquilo de C₁-C₄-, alcoxi de C₁-C₄-, halo-alcoxi de C₁-C₄-, hidroxi-alquilo de C₁-C₄-, alcoxi de C₁-C₄-alquilo de C₁-C₄-, halo-alcoxi de C₁-C₄-alquilo de C₁-C₄-, alqueno de C₂-C₆-, alqueno de C₂-C₆-, halo-alqueno de C₂-C₆-, halo-alqueno de C₂-C₆-, cicloalquilo de C₃-C₆-, o halo-cicloalquilo de C₃-C₆;

R⁵ representa un átomo de hidrógeno;

40 R⁶ representa un grupo seleccionado de cicloalquilo de C₃-C₆-, heterociclilo de 3 a 10 miembros-, arilo-, heteroarilo-, -(CH₂)_q-(cicloalquilo de C₃-C₆)-, -(CH₂)_q-(heterociclilo de 3 a 10 miembros)-, -(CH₂)_q-arilo, o -(CH₂)_q-heteroarilo,

en el que dichos grupos están opcionalmente sustituidos, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:

5 halo-, hidroxilo-, ciano-, nitro-, alquilo de C₁-C₆-, halo-alquilo de C₁-C₆-, alcoxi de C₁-C₆-, halo-alcoxi de C₁-C₆-, hidroxilo-alquilo de C₁-C₆-, alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆-, halo-alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆-, R⁸-(alquilo de C₁-C₆)-, R⁸-(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_m-, R⁸-(alcoxi de C₁-C₆)-, R⁸-(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_p-O-, R⁸-(alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆)-, R⁸-(alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆)-O-, arilo-, R⁸-O-, -C(=O)R⁸, -C(=O)O-R⁸, -OC(=O)-R⁸, -N(H)C(=O)R⁸, -N(R⁷)C(=O)R⁸, -N(H)C(=O)NR⁸R⁷, -N(R⁷)C(=O)NR⁸R⁷, -NR⁸R⁷, -C(=O)N(H)R⁸, -C(=O)NR⁸R⁷, R⁸-S-, R⁸-S(=O)-, R⁸-S(=O)₂-, -N(H)S(=O)R⁸, -N(R⁷)S(=O)R⁸, -S(=O)N(H)R⁸, -S(=O)NR⁸R⁷, -N(H)S(=O)₂R⁸, -N(R⁷)S(=O)₂R⁸, -S(=O)₂N(H)R⁸, -S(=O)₂NR⁸R⁷, -S(=O)(=NR⁸)R⁷, -S(=O)(=NR⁷)R⁸, -N=S(=O)(R⁸)R⁷;

10 R⁷ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C₁-C₆- o un grupo cicloalquilo de C₃-C₆-;

R⁸ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁-C₆- o cicloalquilo de C₃-C₆-, en el que dichos grupos alquilo de C₁-C₆- o cicloalquilo de C₃-C₆- están opcionalmente sustituidos, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:

15 halo-, hidroxilo-, -NHR⁷, -NR⁷R⁷, -N(alquilo de C₁-C₃)-C(=O)R⁷, -N(alquilo de C₁-C₃)-C(=O)OR⁷, alquilo de C₁-C₃-, R⁷-S(=O)₂-, alcoxi de C₁-C₃-, halo-alcoxi de C₁-C₃-;

n, m, p, representan independientemente entre sí, un número entero de 0, 1, 2 ó 3;

y

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

20 Como se define más arriba, R¹ es un grupo fenilo o piridilo sustituido. Preferiblemente, R¹ es un grupo fenilo sustituido.

En una realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R¹ representa un grupo fenilo

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

25 -R⁶-(alcoxi de C₁-C₆)-, R⁶-O-, -C(=O)R⁶, -C(=O)O-R⁶, -N(H)C(=O)R⁶, -N(H)C(=O)NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -C(=O)N(H)R⁶, -C(=O)NR⁶R⁷, R⁶-S-, R⁶-S(=O)₂-, -N(H)S(=O)₂R⁶, -S(=O)₂N(H)R⁶; y

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

halo-, alquilo de C₁-C₆-, alcoxi de C₁-C₆-, -N(H)C(=O)R⁸, -C(=O)N(H)R⁸.

30 En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R¹ representa un grupo fenilo

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

R⁶-(alcoxi de C₁-C₆)-, R⁶-O-, -N(H)C(=O)R⁶, -N(H)C(=O)NR⁶R⁷, -C(=O)N(H)R⁶, -C(=O)NR⁶R⁷; y

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

halo-, hidroxilo-, nitro-, alquilo de C₁-C₆-, alcoxi de C₁-C₆-, hidroxilo-alquilo de C₁-C₆-, -N(H)C(=O)R⁸, -N(H)C(=O)NR⁸R⁷, -C(=O)N(H)R⁸, -N(H)S(=O)₂R⁸.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

40 R¹ representa un grupo fenilo

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

-R⁶-(alcoxi de C₁-C₆)-, R⁶-O-, -N(H)C(=O)R⁶,

-N(H)C(=O)NR⁶R⁷, -C(=O)N(H)R⁶, -C(=O)NR⁶R⁷; y

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

- halo-, alquilo de C₁-C₆-, alcoxi de C₁-C₆-, -N(H)C(=O)R⁸, -C(=O)N(H)R⁸.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

5 R¹ representa un grupo fenilo

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

-N(H)C(=O)R⁶, -C(=O)N(H)R⁶; y

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

halo-, alquilo de C₁-C₆-, alcoxi de C₁-C₆-, -N(H)C(=O)R⁸, -C(=O)N(H)R⁸.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R¹ representa un grupo fenilo

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

- R⁶-(alcoxi de C₁-C₆-), R⁶-O-, -N(H)C(=O)R⁶, -N(H)C(=O)NR⁶R⁷, -C(=O)N(H)R⁶, -C(=O)NR⁶R⁷; y

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

- halo-, alquilo de C₁-C₆-, alcoxi de C₁-C₆-.

20 En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R¹ representa un grupo fenilo

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

-N(H)C(=O)R⁶, -C(=O)N(H)R⁶; y

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

- halo-, alquilo de C₁-C₆-, alcoxi de C₁-C₆-.

En una realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R¹ representa un grupo fenilo

30 - el cual está sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente -N(H)C(=O)R⁶, y

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

35 - halo-, hidroxí-, nitro-, alquilo de C₁-C₆-, alcoxi de C₁-C₆-, hidroxí-alquilo de C₁-C₆-, -N(H)C(=O)R⁸, -N(H)C(=O)NR⁸R⁷, -C(=O)N(H)R⁸, -N(H)S(=O)₂R⁸.

En una realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R¹ representa un grupo fenilo

- el cual está sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente -C(=O)N(H)R⁶, y

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

- halo-, hidroxi-, nitro-, alquilo de C₁-C₆-, alcoxi de C₁-C₆-, hidroxi-alquilo de C₁-C₆-, -N(H)C(=O)R⁸, -N(H)C(=O)NR⁸R⁷, -C(=O)N(H)R⁸, -N(H)S(=O)₂R⁸.

En una realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R¹ representa un grupo fenilo

- 5 - el cual está sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente -N(H)C(=O)R⁶, y
- el cual está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:
- halo-, alquilo de C₁-C₆-, alcoxi de C₁-C₆-.

10 En una realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R¹ representa un grupo fenilo

- el cual está sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente -C(=O)N(H)R⁶, y
- 15 - el cual está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:
- halo-, alquilo de C₁-C₆-, alcoxi de C₁-C₆-.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R¹ representa un grupo fenilo

- 20 - el cual está sustituido, en la posición para con respecto al punto de unión del grupo fenilo con el resto de la molécula, con
- N(H)C(=O)R⁶; y
- el cual está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:
- 25 - halo-, hidroxi-, nitro-, alquilo de C₁-C₆-, alcoxi de C₁-C₆-, hidroxi-alquilo de C₁-C₆-, -N(H)C(=O)R⁸, -N(H)C(=O)NR⁸R⁷, -C(=O)N(H)R⁸, -N(H)S(=O)₂R⁸.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R¹ representa un grupo fenilo

- el cual está sustituido, en la posición para con respecto al punto de unión del grupo fenilo con el resto de la molécula, con
- 30 -C(=O)N(H)R⁶; y
- el cual está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:
- halo-, hidroxi-, nitro-, alquilo de C₁-C₆-, alcoxi de C₁-C₆-, hidroxi-alquilo de C₁-C₆-, -N(H)C(=O)R⁸, -N(H)C(=O)NR⁸R⁷, -C(=O)N(H)R⁸, -N(H)S(=O)₂R⁸.

35 En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R¹ representa un grupo fenilo que está sustituido en para con respecto al punto de unión del grupo fenilo con el resto de la molécula, como se representa en la fórmula (I), con un sustituyente seleccionado de:

R⁶-(alcoxi de C₁-C₆-), R⁶-O-, -C(=O)R⁶, -C(=O)O-R⁶, -N(H)C(=O)R⁶, -N(H)C(=O)NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -C(=O)N(H)R⁶, -C(=O)NR⁶R⁷, R⁶-S-, R⁶-S(=O)₂-, -N(H)S(=O)₂R⁶, -S(=O)₂N(H)R⁶; y

- 40 - el cual está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:
- halo-, alquilo de C₁-C₆-, alcoxi de C₁-C₆-, -N(H)C(=O)R⁸, -C(=O)N(H)R⁸.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R¹ representa un grupo fenilo que está sustituido en para con respecto al punto de unión del grupo fenilo con el resto de la molécula, como se representa en la fórmula (I), con un sustituyente seleccionado de:

R⁶-(alcoxi de C₁-C₆)-, R⁶-O-, -N(H)C(=O)R⁶, -N(H)C(=O)NR⁶R⁷, -C(=O)N(H)R⁶, -C(=O)NR⁶R⁷; y

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

- halo-, alquilo de C₁-C₆-, alcoxi de C₁-C₆-, -N(H)C(=O)R⁸, -C(=O)N(H)R⁸.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R¹ representa un grupo fenilo que está sustituido en para con respecto al punto de unión del grupo fenilo con el resto de la molécula, como se representa en la fórmula (I), con un sustituyente seleccionado de:

10 -N(H)C(=O)R⁶, -C(=O)N(H)R⁶; y

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

- halo-, alquilo de C₁-C₆-, alcoxi de C₁-C₆-, -N(H)C(=O)R⁸, -C(=O)N(H)R⁸.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

15 R¹ representa un grupo fenilo que está sustituido en para con respecto al punto de unión del grupo fenilo con el resto de la molécula, como se representa en la fórmula (I), con un sustituyente seleccionado de:

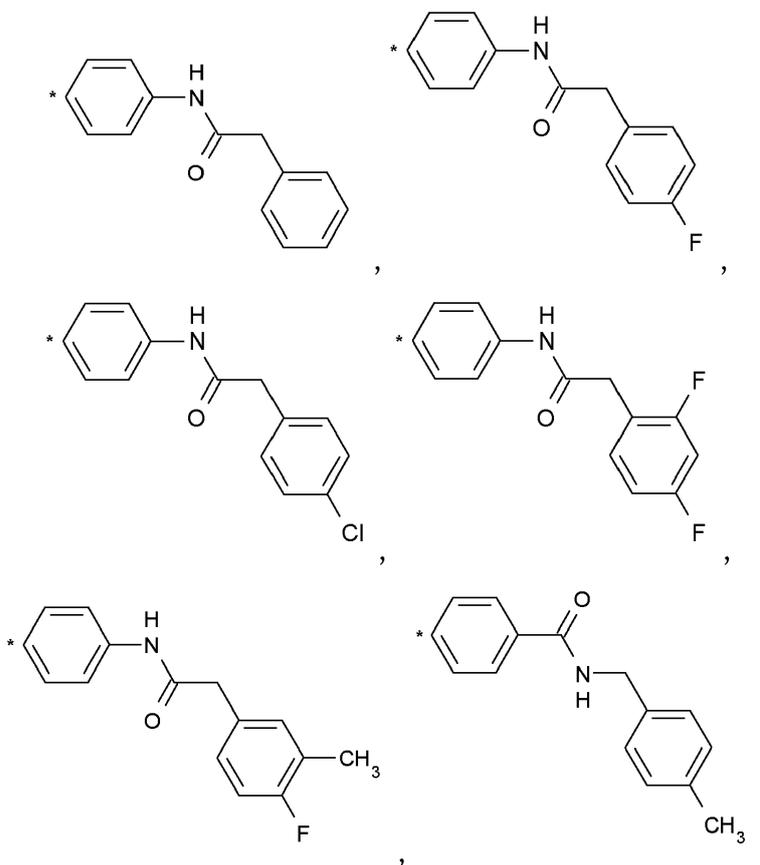
-N(H)C(=O)R⁶, -C(=O)N(H)R⁶; y

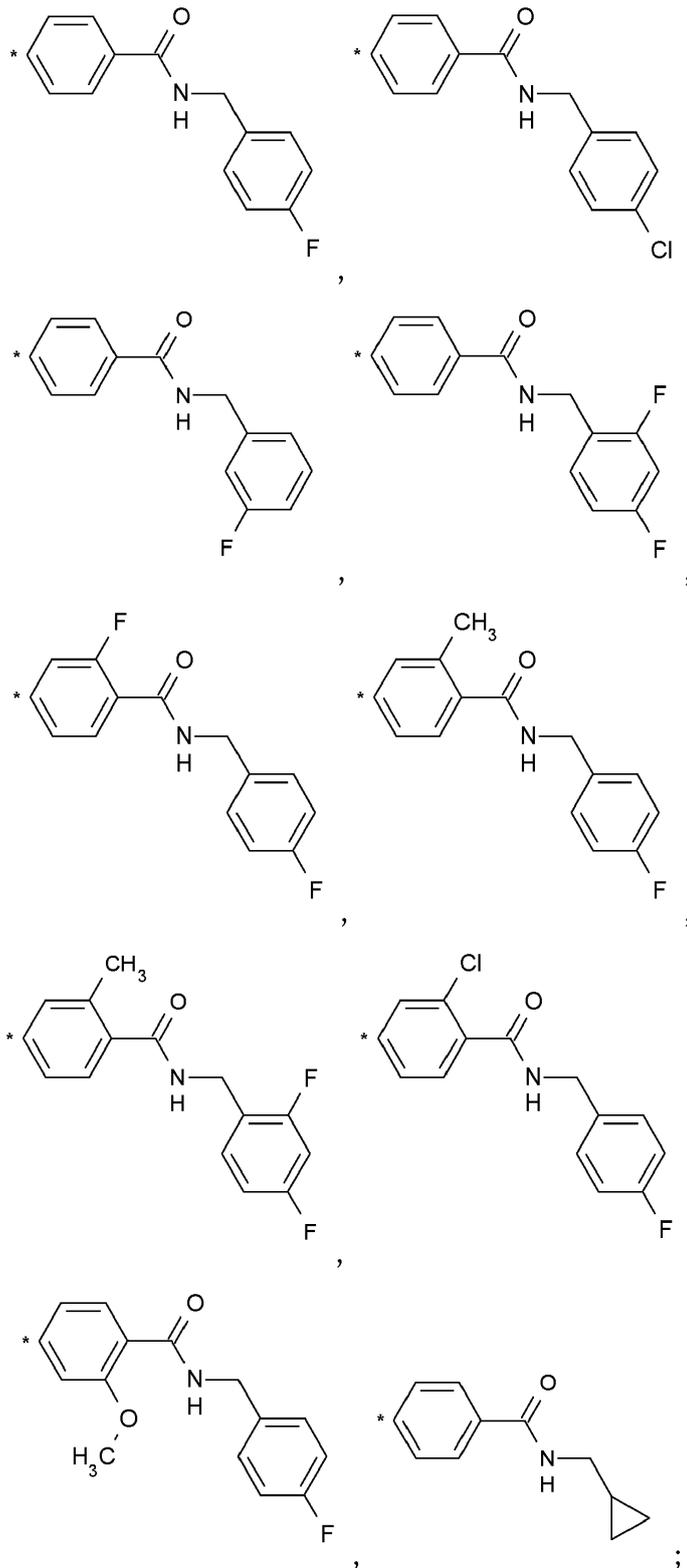
- el cual está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:

20 halo-, alquilo de C₁-C₆-, alcoxi de C₁-C₆-.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R¹ representa un grupo seleccionado de:





en el que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

Q¹ representa un grupo seleccionado de: CH, C-(alquilo de C₁-C₆), C-(alcoxi de C₁-C₆), C-halo.

Preferiblemente, Q¹ representa CH.

10 En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

Q² representa un grupo seleccionado de: N, CH, C-R^{5c};

en el que R^{5c} se selecciona del grupo que consiste en:

halo-, ciano-, alquilo de C₁-C₆-, alcoxi de C₁-C₆-, -N(H)C(=O)R⁷, -N(R⁷)C(=O)R⁷, -C(=O)N(H)R⁸, -C(=O)NR⁸R⁷, R⁸-S(=O)-, R⁸-S(=O)₂-, -S(=O)(=NR⁷)R⁸.

5 Preferiblemente, Q² representa CH.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

Q³ representa un grupo seleccionado de: N, CH, C-R^{5c},

en el que R^{5c} se selecciona del grupo que consiste en:

10 halo-, ciano-, alquilo de C₁-C₆-, alcoxi de C₁-C₆-, -N(H)C(=O)R⁷, -N(R⁷)C(=O)R⁷, -C(=O)N(H)R⁸, -C(=O)NR⁸R⁷, R⁸-S(=O)-, R⁸-S(=O)₂-, -S(=O)(=NR⁷)R⁸.

Preferiblemente, Q³ representa CH o N.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

Q¹ y Q² representan CH, y Q³ representa CH o N.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

15 R³ representa un átomo de hidrógeno, halo-, hidrox-, un grupo alquilo de C₁-C₄-, halo-alquilo de C₁-C₄-, o alcoxi de C₁-C₄-.

Preferiblemente, R³ representa un átomo de hidrógeno.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

20 R⁴ representa un átomo de hidrógeno, halo-, un grupo alquilo de C₁-C₆-, halo-alquilo de C₁-C₆- o alcoxi de C₁-C₆-.

Preferiblemente, R⁴ representa un átomo de hidrógeno.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R³ y R⁴ representan un átomo de hidrógeno.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

25 R^{5a} representa un grupo seleccionado de: halo-, alquilo de C₁-C₆-, alcoxi de C₁-C₆-, halo-alcoxi de C₁-C₆-, hidrox-alquilo de C₁-C₆-, alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆-, halo-alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆-, R⁸-(alcoxi de C₁-C₆)-, R⁸-O-, R⁸-S-, R⁸-S(=O)₂-, (cicloalquilo C₃-C₆)-(CH₂)_n-O-.

Preferiblemente, R^{5a} se selecciona de:

30 halo-, alquilo de C₁-C₆-, alcoxi de C₁-C₆-, halo-alcoxi de C₁-C₆-, alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆-, (cicloalquilo C₃-C₆)-(CH₂)_n-O-.

Más preferiblemente, R^{5a} se selecciona de:

F-, metilo-, metoxi-, etoxi-, n-propoxi-, iso-propoxi-, ciclopropil-O-, ciclopropil-CH₂-O-, CH₃-O-CH₂CH₂-O-, CHF₂-O-, CF₃-O-, CF₃CH₂-O-.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

35 R^{5a} representa un grupo alcoxi de C₁-C₆-.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R^{5a} representa un grupo alcoxi de C₁-C₃-.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

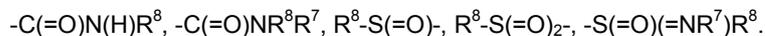
R^{5a} representa un grupo halo-alcoxi de C₁-C₆-.

40 En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

en el que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R^{5b} representa un grupo seleccionado de:



5 En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R^{5b} representa un grupo $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})\text{R}^8$.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R^{5b} representa un grupo $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^8\text{R}^7$.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

10 R^{5b} representa un grupo $\text{R}^8-\text{S}(=\text{O})-$.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R^{5b} representa un grupo $\text{R}^8-\text{S}(=\text{O})_2-$.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R^{5b} representa un grupo $-\text{S}(=\text{O})(=\text{NR}^7)\text{R}^8$.

15 En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R^{5b} representa un grupo $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})\text{R}^7$.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R^{5b} representa un grupo $\text{R}^7-\text{S}(=\text{O})_2-$.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

20 R⁶ representa un grupo seleccionado de:

cicloalquilo de C₃-C₆-, heterociclilo de 3 a 10 miembros-, arilo-, heteroarilo-, $-(\text{CH}_2)_q-$ (cicloalquilo de C₃-C₆-), $-\text{CH}_2)_q-$ (heterociclilo de 3 a 10 miembros), $-(\text{CH}_2)_q-$ arilo, o $-(\text{CH}_2)_q-$ heteroarilo;

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

25 halo-, hidrox-, ciano-, nitro-, alquilo de C₁-C₆-, halo-alquilo de C₁-C₆-, alcoxi de C₁-C₆-, halo-alcoxi de C₁-C₆-, hidrox-alquilo de C₁-C₆-, alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆-, halo-alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆-; en el que q es 1 o 2.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R⁶ representa un grupo seleccionado de:

30 $-(\text{CH}_2)_q-$ (cicloalquilo de C₃-C₆), $-(\text{CH}_2)_q-$ (heterociclilo de 3 a 10 miembros), $-(\text{CH}_2)_q-$ arilo, o $-(\text{CH}_2)_q-$ heteroarilo;

en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de: halo-, alquilo de C₁-C₆-;

en el que q es 0 ó 1.

35 El grupo cicloalquilo de C₃-C₆- es preferiblemente un grupo ciclopropilo; el grupo arilo es preferiblemente un grupo fenilo; el grupo heteroarilo es preferiblemente un grupo piridilo.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R⁶ representa un grupo seleccionado de:

$-(\text{CH}_2)-$ (cicloalquilo de C₃-C₆), $-(\text{CH}_2)-$ arilo;

40 en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:

halo-, hidrox-, ciano-, nitro-, alquilo de C₁-C₆-, halo-alquilo de C₁-C₆-, alcoxi de C₁-C₆-, halo-alcoxi de C₁-C₆-, hidrox-alquilo de C₁-C₆-, alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆-, halo-alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆-.

El grupo cicloalquilo de C₃-C₆- es preferiblemente un grupo ciclopropilo; el grupo arilo es preferiblemente un grupo fenilo.

5 En otra realizaci3n preferida, la invenci3n se refiere a compuestos de f3rmula (I), en la que:

R⁶ representa un grupo seleccionado de:

-CH₂-(cicloalquilo de C₃-C₆) o -CH₂-arilo;

en el que dicho grupo est3 opcionalmente sustituido, una o m3s veces, de manera id3ntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:

10 halo-, alquilo de C₁-C₆-, halo-alquilo de C₁-C₆-, halo-alcoxi de C₁-C₆-.

El grupo cicloalquilo de C₃-C₆- es preferiblemente un grupo ciclopropilo; el grupo arilo es preferiblemente un grupo fenilo.

En otra realizaci3n preferida, la invenci3n se refiere a compuestos de f3rmula (I), en la que:

R⁶ representa un grupo seleccionado de:

15 -(CH₂)-(cicloalquilo de C₃-C₆), -(CH₂)-arilo;

en el que dicho grupo est3 opcionalmente sustituido, una o m3s veces, de manera id3ntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:

halo-, alquilo de C₁-C₆-.

20 El grupo cicloalquilo de C₃-C₆- es preferiblemente un grupo ciclopropilo; el grupo arilo es preferiblemente un grupo fenilo.

En otra realizaci3n preferida, la invenci3n se refiere a compuestos de f3rmula (I), en la que:

R⁶ representa un grupo seleccionado de:

-(CH₂)-arilo;

25 en el que dicho grupo est3 opcionalmente sustituido, una o m3s veces, de manera id3ntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de: halo-, alquilo de C₁-C₆-.

El grupo arilo es preferiblemente un grupo fenilo.

En otra realizaci3n preferida, la invenci3n se refiere a compuestos de f3rmula (I), en la que:

R⁶ representa un grupo seleccionado de:

-(CH₂)-(cicloalquilo de C₃-C₆);

30 en el que dicho grupo est3 opcionalmente sustituido, una o m3s veces, de manera id3ntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:

halo-, alquilo de C₁-C₆-

El grupo cicloalquilo de C₃-C₆- es preferiblemente un grupo ciclopropilo.

En otra realizaci3n preferida, la invenci3n se refiere a compuestos de f3rmula (I), en la que:

35 R⁶ representa un grupo seleccionado de:

-(CH₂)-fenilo, -(CH₂)-ciclopropilo;

en el que dicho grupo est3 opcionalmente sustituido, una o m3s veces, de manera id3ntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:

halo-, alquilo de C₁-C₆-;

40 en el que q is 0 3 1.

En otra realizaci3n preferida, la invenci3n se refiere a compuestos de f3rmula (I), en la que:

R^7 representa un átomo de hidrógeno, o un alquilo de C_1-C_6 .

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R^7 representa un átomo de hidrógeno, o un grupo cicloalquilo de C_3-C_6 ;

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

5 R^8 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_1-C_6 ,

en el que dicho grupo alquilo de C_1-C_6 está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:

halo-, hidroxí-, $-NHR^7$, $-NR^7R^7$, $-N(\text{alquilo de } C_1-C_3)-C(=O)R^7$, $-N(\text{alquilo de } C_1-C_3)-C(=O)OR^7$, alquilo de C_1-C_3 , $R^7-S(=O)_2$ -, alcoxi de C_1-C_3 -, halo-alcoxi de C_1-C_3 -;

10 En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R^8 representa un átomo de hidrógeno o un grupo cicloalquilo de C_3-C_6 ,

en el que dicho grupo cicloalquilo de C_3-C_6 está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:

15 halo-, hidroxí-, $-NHR^7$, $-NR^7R^7$, $-N(\text{alquilo de } C_1-C_3)-C(=O)R^7$, $-N(\text{alquilo de } C_1-C_3)-C(=O)OR^7$, alquilo de C_1-C_3 -, $R^7-S(=O)_2$ -, alcoxi de C_1-C_3 -, halo-alcoxi de C_1-C_3 -;

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R^8 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_1-C_6 ,

en el que dicho grupo alquilo de C_1-C_6 está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:

20 halo-, alquilo de C_1-C_3 -, $R^7-S(=O)_2$ -, alcoxi de C_1-C_3 -, halo-alcoxi de C_1-C_3 -;

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R^8 representa un átomo de hidrógeno o un grupo cicloalquilo de C_3-C_6 ,

en el que dicho grupo cicloalquilo de C_3-C_6 está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:

25 halo-, alquilo de C_1-C_3 -, $R^7-S(=O)_2$ -, alcoxi de C_1-C_3 -, halo-alcoxi de C_1-C_3 -;

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R^8 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_1-C_6 ,

en el que dicho grupo alquilo de C_1-C_6 está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:

30 halo-

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

n representa un número entero de 0, 1 ó 2.

Preferiblemente, n representa 0 ó 1.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

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

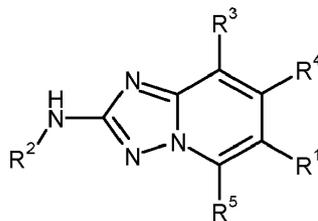
Preferiblemente, q representa 1 ó 2.

Más preferiblemente, $q = 1$.

Debe entenderse que la presente invención se refiere también a cualquier combinación de las realizaciones preferidas descritas anteriormente.

40 En lo sucesivo se dan algunos ejemplos de combinaciones. Sin embargo, la invención no está limitada a estas combinaciones.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I):



(I)

en la que:

R¹ representa un grupo fenilo

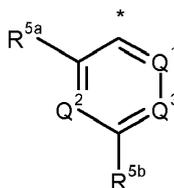
- 5 - el cual está sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:

R⁶-(alcoxi de C₁-C₆)-, R⁶-O-, -N(H)C(=O)R⁶, -N(H)C(=O)NR⁶R⁷, -C(=O)N(H)R⁶, -C(=O)NR⁶R⁷; y

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

- 10 - halo-, alquilo de C₁-C₆-, alcoxi de C₁-C₆-, -N(H)C(=I)R⁸, -C(=O)N(H)R⁸;

R² representa un grupo



en el que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

R^{5a} representa un grupo seleccionado de:

- 15 halo-, alquilo de C₁-C₆-, alcoxi de C₁-C₆-, halo-alcoxi de C₁-C₆-, hidroxi-alquilo de C₁-C₆-, alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆-, halo-alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆-, R⁸-(alcoxi de C₁-C₆)-, R⁸-O-, R⁸-S-, R⁸-S(=O)₂-, (cicloalquilo de C₃-C₆)-(CH₂)_n-O-;

R^{5b} representa un grupo seleccionado de:

- 20 halo-, ciano-, nitro-, alquilo de C₁-C₆-, halo-alquilo de C₁-C₆-, alcoxi de C₁-C₆-, halo-alcoxi de C₁-C₆-, R⁸-O-, -C(=O)R⁸, -C(=O)O-R⁸, -N(H)C(=O)R⁸, -N(R⁷)C(=O)R⁸, -NR⁸R⁷, -NR⁷R⁷, -C(=O)N(H)R⁸, -C(=O)NR⁸R⁷, R⁸-S(=O)-, R⁸-S(=O)₂-, -S(=O)(=NR⁷)R⁸;

Q¹ representa un grupo seleccionado de: CH, C-(alquilo de C₁-C₆), C-(alcoxi de C₁-C₆), C-halo;

Q² representa un grupo seleccionado de: N, CH, C-R^{5c};

en el que R^{5c} se selecciona del grupo que consiste en:

- 25 halo-, ciano-, alquilo de C₁-C₆-, alcoxi de C₁-C₆-, -N(H)C(=O)R⁷, -N(R⁷)C(=O)R⁷, -C(=O)N(H)R⁸, -C(=O)NR⁸R⁷, R⁸-S(=O)-, R⁸-S(=O)₂-, -S(=O)(=NR⁷)R⁸;

Q³ representa un grupo seleccionado de: N, CH, C-R^{5c}, en el que R^{5c} se selecciona del grupo que consiste en:

- 30 halo-, ciano-, alquilo de C₁-C₆-, alcoxi de C₁-C₆-, -N(H)C(=O)R⁷, -N(R⁷)C(=O)R⁷, -C(=O)N(H)R⁸, -C(=O)NR⁸R⁷, R⁸-S(=O)-, R⁸-S(=O)₂-, -S(=O)(=NR⁷)R⁸;

R³ representa un átomo de hidrógeno, halo-, hidroxi-, un grupo alquilo de C₁-C₄-, halo-alquilo de C₁-C₄-, o alcoxi de C₁-C₄-;

R⁴ representa un átomo de hidrógeno, halo-, un grupo alquilo de C₁-C₆-, halo-alquilo de C₁-C₆- o alcoxi de C₁-C₆-;

R⁵ representa un átomo de hidrógeno.

R⁶ representa un grupo seleccionado de:

5 cicloalquilo de C₃-C₆-, heterociclilo de 3 a 10 miembros-, arilo-, heteroarilo-, -(CH₂)_q-(cicloalquilo de C₃-C₆-), -(CH₂)_q-(heterociclilo de 3 a 10 miembros), -(CH₂)_q-arilo, o -(CH₂)_q-heteroarilo;

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

10 halo-, hidroxil-, ciano-, nitro-, alquilo de C₁-C₆-, halo-alquilo de C₁-C₆-, alcoxi de C₁-C₆-, halo-alcoxi de C₁-C₆-, hidroxil-alquilo de C₁-C₆-, alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆-, halo-alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆-;

R⁷ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C₁-C₆- o cicloalquilo de C₃-C₆-;

R⁸ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁-C₆- o cicloalquilo de C₃-C₆-;

en el que dicho grupo alquilo de C₁-C₆- o cicloalquilo de C₃-C₆- está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:

15 halo-, hidroxil-, -NHR⁷, -NR⁷R⁷, -N(alquilo de C₁-C₃)-C(=O)R⁷, -N(alquilo de C₁-C₃)-C(=O)OR⁷, alquilo de C₁-C₃-, R⁷-S(=O)₂-, alcoxi de C₁-C₃-, halo-alcoxi de C₁-C₃-;

n representa un número entero de 0, 1 ó 2; y

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

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

20 R¹ representa un grupo fenilo

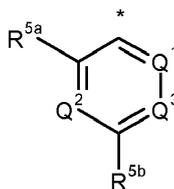
- el cual está sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:

-N(H)C(=O)R⁶, -C(=O)N(H)R⁶; y

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

- halo-, alquilo de C₁-C₆-, alcoxi de C₁-C₆-;

R² representa un grupo



en el que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

30 Q¹ representa CH;

Q² representa CH;

Q³ representa CH o N;

R^{5a} representa un grupo seleccionado de:

halo-, alquilo de C₁-C₆-, alcoxi de C₁-C₆-, halo-alcoxi de C₁-C₆-, (cicloalquilo de C₃-C₆-)(CH₂)_n-O-;

35 R^{5b} representa un grupo seleccionado de:

halo-, ciano-, alcoxi de C₁-C₆-, -N(H)C(=O)R⁸, -N(R⁷)C(=O)R⁸, -C(=O)N(H)R⁸, -C(=O)NR⁸R⁷, R⁸-S(=O)-, R⁸-S(=O)₂-, -S(=O)(=NR⁷)R⁸;

R³, R⁴, y R⁵ representan un átomo de hidrógeno;

R⁶ representa un grupo seleccionado de:

-(CH₂)-(cicloalquilo de C₃-C₆) o -(CH₂)-arilo;

5 en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:

halo-, hidroxilo-, ciano-, nitro-, alquilo de C₁-C₆-, halo-alquilo de C₁-C₆-, alcoxi de C₁-C₆-, halo-alcoxi de C₁-C₆-, hidroxilo-alquilo de C₁-C₆-, alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆-, halo-alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆-;

R⁷ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C₁-C₆- o un grupo cicloalquilo de C₃-C₆-;

R⁸ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁-C₆- o cicloalquilo de C₃-C₆-,

10 en el que dicho grupo alquilo de C₁-C₆- o cicloalquilo de C₃-C₆- está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:

halo-, hidroxilo-, -NHR⁷, -NR⁷R⁷, -N(alquilo de C₁-C₃)-C(=O)R⁷, -N(alquilo de C₁-C₃)-C(=O)OR⁷, alquilo de C₁-C₃-, R⁷-S(=O)₂-, alcoxi de C₁-C₃-, halo-alcoxi de C₁-C₃-;

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

15 q representa un número entero de 1 ó 2.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R¹ representa un grupo fenilo

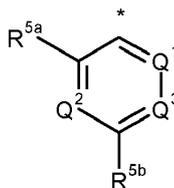
- el cual está sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:

20 -N(H)C(=O)R⁶, -C(=O)N(H)R⁶; y

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

- halo-, alquilo de C₁-C₆-, alcoxi de C₁-C₆-;

R² representa un grupo



25 en el que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

Q¹ representa CH;

Q² representa CH;

Q³ representa CH o N;

30 R^{5a} representa un grupo seleccionado de:

halo-, alquilo de C₁-C₆-, alcoxi de C₁-C₆-, halo-alcoxi de C₁-C₆-, (cicloalquilo de C₃-C₆)-(CH₂)_n-O-;

R^{5b} representa un grupo seleccionado de:

halo-, ciano-, alcoxi de C₁-C₆-, -N(H)C(=O)R⁸, -N(R⁷)C(=O)R⁸, -C(=O)N(H)R⁸, -C(=O)NR⁸R⁷, R⁸-S(=O)-, R⁸-S(=O)₂-, -S(=O)(=NR⁷)R⁸;

35 R³, R⁴ y R⁵ representan un átomo de hidrógeno;

R⁶ representa un grupo seleccionado de:

-CH₂-(ciclopropilo) o -CH₂-(fenilo);

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

halo-, alquilo de C₁-C₆-, halo-alquilo de C₁-C₆-, halo-alcoxi de C₁-C₆-;

5 R⁷ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C₁-C₆- o cicloalquilo de C₃-C₆-;

R⁸ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁-C₆- o cicloalquilo de C₃-C₆-, en el que dicho grupo alquilo de C₁-C₆- o cicloalquilo de C₃-C₆- está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:

10 halo-, hidrox-, -NHR⁷, -NR⁷R⁷, -N(alquilo de C₁-C₃)-C(=O)R⁷, -N(alquilo de C₁-C₃)-C(=O)OR⁷, alquilo de C₁-C₃-, R⁷-S(=O)₂-, alcoxi de C₁-C₃-, halo-alcoxi de C₁-C₃-;

n representa un número entero de 0 ó 1; y

q representa un número entero de 1.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R¹ representa un grupo fenilo

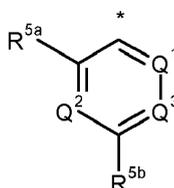
15 - el cual está sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:

-N(H)C(=O)R⁶, -C(=O)N(H)R⁶; y

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

20 - halo-, alquilo de C₁-C₆-, alcoxi de C₁-C₆-;

R² representa un



en el que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

Q¹ representa CH;

25 Q² representa CH;

Q³ representa CH o N;

R^{5a} representa un grupo seleccionado de:

halo-, alquilo de C₁-C₆-, alcoxi de C₁-C₆-, halo-alcoxi de C₁-C₆-, (cicloalquilo de C₃-C₆)-(CH₂)_n-O-;

R^{5b} representa un grupo seleccionado de:

30 halo-, ciano-, alcoxi de C₁-C₆-, -N(H)C(=O)R⁸, -N(R⁷)C(=O)R⁸, -C(=O)N(H)R⁸, -C(=O)NR⁸R⁷, R⁸-S(=O)-, R⁸-S(=O)₂-, -S(=O)(=NR⁷)R⁸;

R³, R⁴ y R⁵ representan un átomo de hidrógeno;

R⁶ representa un grupo seleccionado de:

-CH₂-(cicloalquilo de C₃-C₆) o -CH₂-arilo;

35 en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:

halo-, alquilo de C₁-C₆-, halo-alquilo de C₁-C₆-, halo-alcoxi de C₁-C₆-;

R^7 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C_1-C_6 - o cicloalquilo de C_3-C_6 -;

R^8 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_1-C_6 - o cicloalquilo de C_3-C_6 -,

en el que dicho grupo alquilo de C_1-C_6 - o cicloalquilo de C_3-C_6 - está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:

5 halo-, hidroxi-, $-NHR^7$, $-NR^7R^7$, $-N(\text{alquilo de } C_1-C_3)-C(=O)R^7$, $-N(\text{alquilo de } C_1-C_3)-C(=O)OR^7$, alquilo de C_1-C_3 -, $R^7-S(=O)_2$ -, alcoxi de C_1-C_3 -, halo-alcoxi de C_1-C_3 -;

n representa un número entero de 0 o 1; y

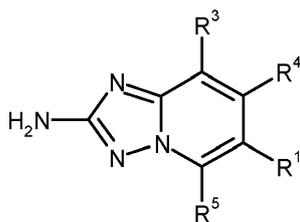
q representa un número entero de 1.

10 Debe entenderse que la presente invención se refiere a cualquier subcombinación dentro de cualquier realización de la presente invención de compuestos de la fórmula general (I), más arriba.

Más particularmente aún, la presente invención cubre compuestos de fórmula general (I) que se describen en la sección de Ejemplos de este texto, más arriba.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención cubre métodos de preparación de compuestos de la presente invención, comprendiendo dichos métodos las etapas que se describen en la Sección Experimental aquí.

15 En una realización preferida, la presente invención se refiere a un método para preparar compuestos de fórmula general (I) de la presente invención, método en el que se deja reaccionar un compuesto intermedio de fórmula general (5):



(5)

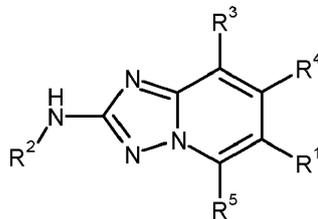
en la que R^1 , R^3 , R^4 , y R^5 son como se definen para los compuestos de fórmula general (I), más arriba,

20 con un haluro de arilo de fórmula general (5a):



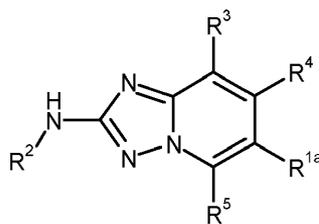
en la que R^2 es como se define para los compuestos de fórmula general (I), más arriba, e Y representa un átomo de halógeno,

proporcionando así un compuesto de fórmula general (I):



(I)

25 En otra realización preferida, la presente invención se refiere a un método para preparar compuestos de fórmula general (I), más arriba, método en el que se deja reaccionar un compuesto intermedio de fórmula general (7):

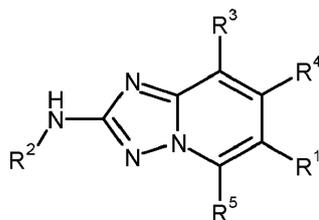


(7)

en la que R^2 , R^3 , R^4 , y R^5 son como se definen para los compuestos de fórmula general (I), más arriba, y R^{1a} es un grupo arilo al que está unido un sustituyente $-NH_2$, con un compuesto de fórmula general:



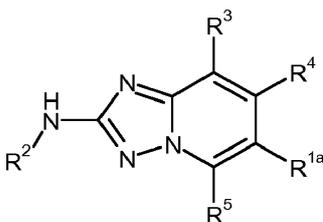
- 5 en la que R^{1b} es $-C(=O)R^6$, $-C(=O)NR^6R^7$, $-S(=O)R^6$, o $-S(=O)_2R^6$, (siendo R^6 y R^7 como se definen para los compuestos de fórmula general (I), más arriba), y X es un grupo funcional adecuado (por ejemplo un grupo $-OH$, $-O$ -alquilo de C_1-C_6 , o un átomo de halógeno), por medio del cual se puede acoplar el R^{1b} del compuesto $R^{1b}-X$ (7a), vía una reacción de acoplamiento, tal como por ejemplo una reacción de acoplamiento de amida, sobre el sustituyente $-NH_2$ unido al grupo arilo R^{1a} del compuesto (7), sustituyendo de ese modo dicho X con dicho R^{1a} , proporcionando así
 10 un compuesto de fórmula general (I):



(I)

Según otro aspecto, la presente invención cubre compuestos intermedios que son útiles en la preparación de compuestos de la presente invención de fórmula general (I), particularmente en el método descrito aquí. La presente invención cubre:

- 15 compuestos de fórmula general (7):

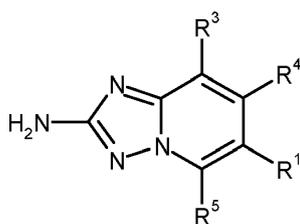


(7)

en la que R^2 , R^3 , R^4 , y R^5 son como se definen para los compuestos de fórmula general (I), más arriba, y R^{1a} es un grupo arilo al que está unido un sustituyente $-NH_2$.

De acuerdo con aún otro aspecto, la presente invención cubre el uso de un compuesto intermedio:

- 20 a) de fórmula general (5):

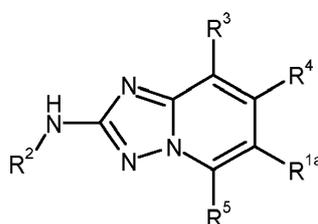


(5)

en la que R^1 , R^3 , R^4 , y R^5 son como se definen para los compuestos de fórmula general (I), más arriba, como se define en las reivindicaciones,

o

- 5 b) de fórmula general (7):



(7)

en la que R^2 , R^3 , R^4 , y R^5 son como se definen para los compuestos de fórmula general (I), más arriba, y R^{1a} es un grupo arilo al que está unido un sustituyente $-NH_2$,

para la preparación de un un compuesto de fórmula general (I).

10 SECCIÓN EXPERIMENTAL

La siguiente Tabla enumera las abreviaturas usadas en este párrafo, y en la sección de Ejemplos. Las formas del pico de RMN se indican tal cual aparecen en los espectros, no habiéndose considerado los posibles efectos de orden superior.

- 15 Los nombres de los compuestos se generaron usando el complemento Autonom 2000 de ISIS/Draw [MDL Information Systems Inc. (Elsevier MDL)], o la herramienta de nomenclatura ICS 12.01 de ACD labs. En algunos casos se usaron los nombres generalmente aceptados de reactivos comercialmente disponibles.

Abreviatura	Significado
Ac	Acetilo
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
Boc	<i>Terc</i> -butiloxycarbonilo
Br	Ancho
Brett-Phos	2-(Diciclohexilfosfino)-3,6-dimetoxi-2'-4'-6'-tri- <i>i</i> -propil-1,1'-bifenilo
C-	Ciclo-
D	Doblete
Dd	doblete de dobletes
DCM	Diclorometano
DMAP	N,N-dimetilpiridin-4-amina
DME	1,2-dimetoxietano

ES 2 539 265 T3

DIEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
Dppf	1,1'-bis(di-fenilfosfino)ferroceno
Eq	Equivalente
ESI	ionización por electropulverización
h	hora o horas
hrs	hora o horas
HATU	Hexafluorofosfato de <i>N</i> -[(dimetilamino)(3 <i>H</i> -[1,2,3]triazolo[4,5- <i>b</i>]piridin-3-iloxi)metilén]- <i>N</i> -metilmetanaminio
Base de Hünig	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
LiHMDS	bis(trimetilsilil)amiduro de litio (nombre alternativo hexametildisilazuro de litio)
M	Multiplete
p.f.	Punto de fusión en °C
MS	Espectrometría de masas
MW	Peso molecular
NaOtBu	<i>tert</i> -butóxido de sodio; 2-metilpropan-2-olato de sodio
NMP	<i>N</i> -metilpirrolidinona
RMN	espectroscopía de resonancia magnética nuclear: los desplazamientos químicos (δ) se dan en ppm.
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	Diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II)
Pd(dba) ₂	Complejo de bis-(dibencilidenacetona)-paladio(0)
Pd ₂ (dba) ₃	Complejo de tris-(dibencilideneacetona)-dipaladio(0)-cloroformo
Pd(dppf)Cl ₂	Dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)
Pd(dppf)Cl ₂ · CH ₂ Cl ₂	Aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) diclorometano
Pd-Brett-Phos-pre-cat	Cloro[2-(diciclohexilfosfino)-3,6-dimetoxi-2'-4'-6'-tri- <i>i</i> -propil-1,1'-bifenil][2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II)
Pd- <i>t</i> Bu-X-Phos-pre-cat	Cloro(2-di- <i>t</i> -butilfosfino-2',4',6'-tri- <i>i</i> -propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II),
Pd-X-Phos-pre-cat	Aducto de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri- <i>i</i> -propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II) metil- <i>t</i> -butiléter
PPh ₃	Trifenilfosfina
P(<i>o</i> Tol) ₃	tri- <i>o</i> -tolilfosfina
q	Quartete
quin	Quintuplete
rac	Racémico

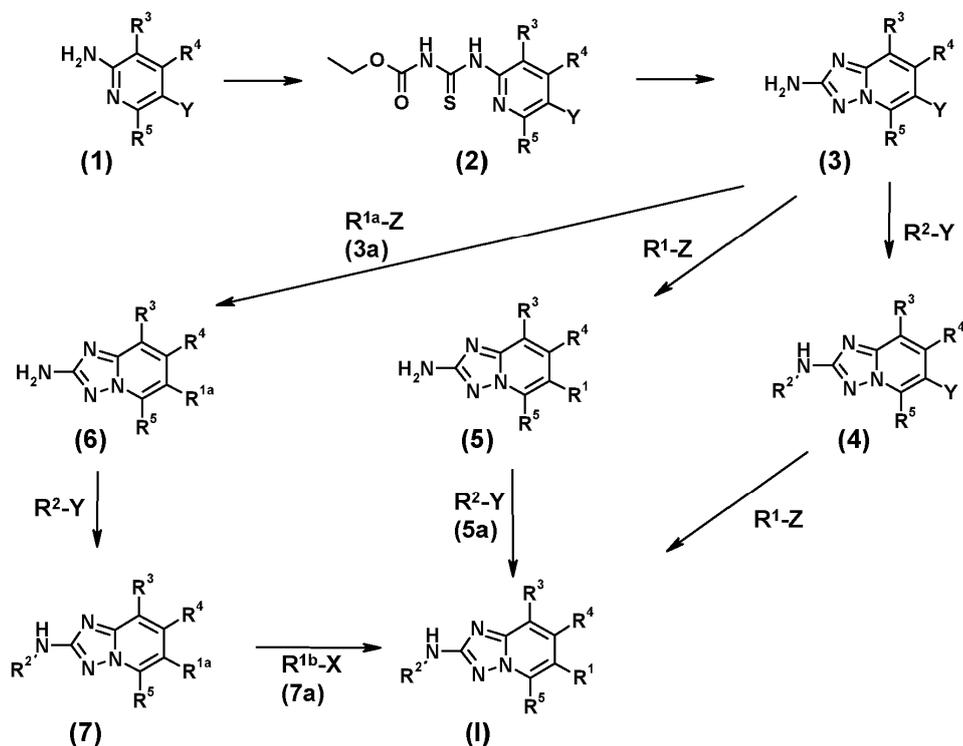
Rt	Temperatura ambiente
r.t.	Temperatura ambiente
RT	tiempo de retención, en minutos
s	Singlete
sept	Septete
t	Triplete
TBTU	tetrafluoroborato de N-[(1H-benzotriazol-1-iloxi)(dimetilamino)metilen]-N-metilmetanaminio
TEA	Trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
Ts	Para toluenesulfonilo; (tosilo)
UPLC	cromatografía de líquidos de ultra prestaciones
X-Phos	2-Diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo

Los esquemas y procedimientos descritos a continuación ilustran rutas sintéticas generales para los compuestos de fórmula general (I) de la invención, y no pretenden ser limitantes. Queda claro para el experto en la técnica que el orden de las transformaciones como se ejemplifican en los Esquemas se puede modificar de diversas maneras. El orden de las transformaciones ejemplificadas en los Esquemas, por lo tanto, no pretende ser limitante. Además, la interconversión de cualquiera de los sustituyentes, R¹, R², R³, R⁴, R^{5a}, R^{5b}, R⁶, R⁷, o R⁸ puede conseguirse antes y/o después de las transformaciones ejemplificadas. Estas modificaciones pueden ser tales como la introducción de grupos protectores, la escisión de grupos protectores, la reducción u oxidación de grupos funcionales, la halogenación, la metalación, la sustitución u otras reacciones conocidas por el experto en la técnica. Estas transformaciones incluyen aquellas que introducen una funcionalidad que permite la interconversión adicional de los sustituyentes. Los grupos protectores apropiados y su introducción y escisión son bien conocidos por el experto en la técnica (véase, por ejemplo, T.W. Greene y P.G.M. Wuts en Protective Groups in Organic Synthesis, 3^a edición, Wiley 1999). Se describen ejemplos específicos en los párrafos posteriores.

Más abajo se muestra un primer esquema de reacción:

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

Esquema 1



en las que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se definen para los compuestos de fórmula (I), más arriba, Y es un átomo de halógeno como se define más arriba, y Z representa un grupo funcional adecuado a través del cual el R^1 del compuesto R^1-Z puede acoplarse, mediante una reacción de acoplamiento, sobre el átomo de carbono que lleva Y de un compuesto (4), reemplazando de ese modo dicho Y con dicho resto R^1 . Muchos haluros de arilo de la fórmula R^2-Y pueden obtenerse comercialmente. Los reactivos de la estructura general $R^{1a}-Z$ y R^1-Z pueden ser, por ejemplo, ácidos aril borónicos o ésteres aril borónicos. Muchos de tales reactivos de las estructuras generales $R^{1a}-Z$ y R^1-Z también están comercialmente disponibles. Los reactivos de las estructuras generales $R^{1a}-Z$ y R^1-Z pueden prepararse a partir de haluros de arilo [véase, por ejemplo, K.L. Billingslay, T.E. Barde, S.L. Buchwald, *Angew. Chem.* 2007, 119, 5455 o T.Graening, *Nachrichten aus der Chemie*, enero 2009, 57, 34].

R^{1a} puede convertirse en R^1 en una o varias etapas. Típicamente, R^{1a} puede ser una aril-amina protegida, especialmente -aril-NH-Boc, o un ácido aril-carboxílico, [-aril-C(O)OH] o un éster del ácido -aril-carboxílico [-aril-C(O)O-alquilo]. Por ejemplo, cuando R^{1a} es un grupo arilo al que está unido un sustituyente $-NH_2$, puede permitirse que reaccione con un compuesto de fórmula general $R^{1b}-X$ (7a), en la que R^{1b} es $-C(=O)R^6$, $-C(=O)NR^6R^7$, $-S(=O)R^6$, o $-S(=O)_2R^6$, (siendo R^6 y R^7 como se definen para los compuestos de fórmula general (I) de la presente invención como se define en las reivindicaciones), y X es un grupo funcional adecuado (por ejemplo, un grupo $-OH$, $-O$ -alquilo de C_1-C_6 , o un átomo de halógeno), a través del cual puede acoplarse el R^{1b} del compuesto $R^{1b}-X$ (7a), mediante una reacción de acoplamiento, tal como una reacción de acoplamiento de amida por ejemplo, sobre el sustituyente $-NH_2$ unido al grupo arilo R^{1a} del compuesto (7), reemplazando de ese modo dicho X por dicho R^{1a} , proporcionando así un compuesto de fórmula general (I) de la presente invención.

Los compuestos de fórmula general (I) pueden sintetizarse de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 1.

El experto en la técnica reconocerá que hay muchos métodos previos para sintetizar 5-halo-piridin-2-ilaminas 3,4,6-sustituidas adecuadas de fórmula general (1); algunas 5-halo-piridin-2-ilaminas 3,4,6-sustituidas pueden obtenerse comercialmente.

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

Los intermedios de fórmula general (2) pueden convertirse en intermedios de 6-halo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamina de fórmula general (3) por reacción con un reactivo adecuado, por ejemplo hidrocioruro de hidroxilamina, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo DIPEA, en un sistema disolvente adecuado, tal como, por

ejemplo, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, o mezclas de estos disolventes, a temperaturas elevadas, por ejemplo 60°C. [véase, por ejemplo M. Nettekoven, B. Püllmann, S. Schmitt, *Synthesis* 2003, 1643 - 1652].

Los intermedios de fórmula general (3) pueden hacerse reaccionar con haluros de arilo adecuado, preferiblemente bromuros de arilo, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo NaOtBu o carbonato de cesio, y un sistema de catalizador/ligando adecuado, tal como por ejemplo Pd₂(dba)₃/rac-BINAP, en un disolvente adecuado, tal como THF, tolueno, DME, o NMP, o mezclas de estos disolventes, a temperaturas que oscilan desde la temperatura ambiente hasta 200°C, para producir compuestos de fórmula general (4). El experto en la técnica reconocerá que la elección apropiada de las condiciones de reacción, tales como temperatura, elección del disolvente y sistema catalítico es crítico para la derivatización preferida en el grupo amino de los intermedios de fórmula general (3). Los intermedios de fórmula general (4) puede convertirse en compuestos de fórmula general (I) por reacción con un reactivo adecuado, como por ejemplo un derivado de ácido borónico en presencia de un sistema catalítico adecuado, como por ejemplo Pd(OAc)₂ y P(oTol)₃, o r PdCl₂(PPh₃)₂ y PPh₃, y una base adecuada, como por ejemplo carbonato potásico acuoso, en un disolvente adecuado, como por ejemplo THF, DME, etanol o 1-propanol, o mezclas de estos disolventes, a temperaturas que oscilan desde la temperatura ambiente hasta 200°C, preferiblemente el punto de ebullición del disolvente usado.

En una ruta alternativa para la síntesis de compuestos de fórmula general (I), los intermedios de fórmula general (3) pueden hacerse reaccionar con un reactivo adecuado, como por ejemplo un derivado de ácido borónico en presencia de un sistema catalítico adecuado, como por ejemplo Pd(OAc)₂ y P(oTol)₃, o r PdCl₂(PPh₃)₂ y PPh₃, y una base adecuada, como por ejemplo carbonato potásico acuoso, en un disolvente adecuado, como por ejemplo THF, DME, etanol o 1-propanol, o mezclas de estos disolventes, a temperaturas que oscilan desde la temperatura ambiente hasta 200°C, preferiblemente el punto de ebullición del disolvente usado, para formar intermedios de fórmula general (5).

Los intermedios de fórmula general (5) puede convertirse en compuestos de fórmula general (I) por reacción con haluros de arilo adecuados, de fórmula (5a) como se define aquí, preferiblemente bromuros de arilo, o trifluorometilsulfonatos de arilo o nonafluorobutilsulfonatos de arilo, por ejemplo, opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo NaOtBu o carbonato de cesio, y un sistema de catalizador/ligando adecuado, tal como por ejemplo Pd₂(dba)₃/rac-BINAP, en un disolvente adecuado tal como por ejemplo THF, tolueno, DME, o NMP, o mezclas de estos disolventes, a temperaturas que oscilan desde la temperatura ambiente hasta 200°C.

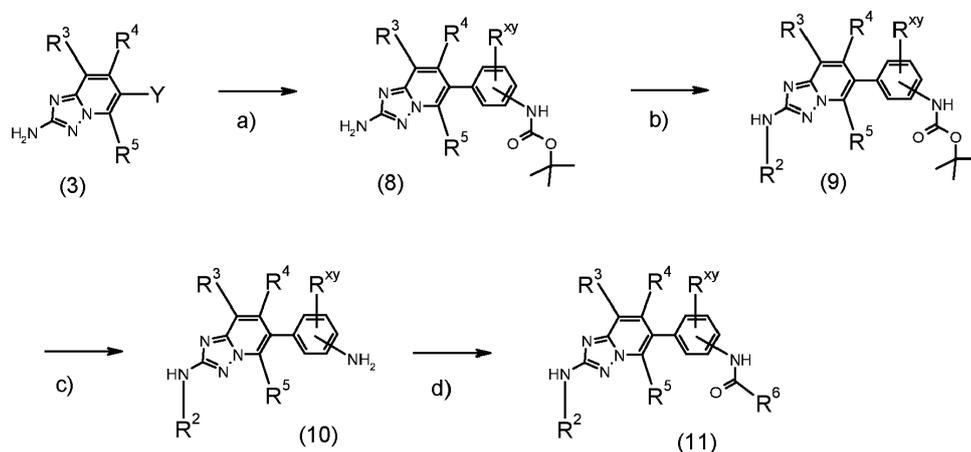
También como se representa en el Esquema 1, es una ruta alternativa adicional para la síntesis de compuestos de fórmula general (I): Los intermedios de fórmula general (3) pueden convertirse en intermedios de fórmula general (6) mediante una reacción de acoplamiento como se describe más arriba para la síntesis del intermedio de fórmula general (5), reemplazando de ese modo dicho Y por dicho resto R^{1a}.

Los intermedios de fórmula general (6) pueden convertirse después en intermedios de fórmula general (7) mediante una reacción de acoplamiento como se describe más arriba para la síntesis de intermedios de fórmula general (4).

Los intermedios de fórmula general (7) pueden convertirse después en compuestos de fórmula general (I) mediante una o más transformaciones adicionales. Éstas pueden ser modificaciones tales como escisión de grupos protectores, reducción u oxidación de grupos funcionales, halogenación, metalación, sustitución u otras reacciones conocidas por el experto en la técnica, por ejemplo la formación de un enlace de amida, la formación de una urea, o la formación de una sulfonamida.

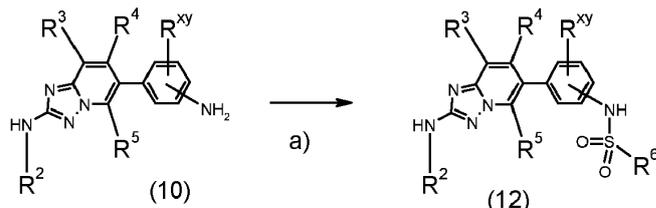
Cada uno de los Esquemas 2 - 7, más abajo, ilustra transformaciones específicas para la síntesis de algunos de los compuestos seleccionados de acuerdo con la fórmula general (I).

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



Esquema 2: Síntesis de compuestos de fórmula general (11), en la que R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se definen para los compuestos de fórmula general (I), más arriba. Y es un halógeno como se define en las definiciones. R^{xy} es halógeno, hidroxilo o alquilo de C_1-C_6 . a) reacción de acoplamiento usando condiciones como se describen más arriba para la síntesis de intermedios de fórmula general (5); b) reacción de acoplamiento usando condiciones como se describen más arriba para la síntesis de intermedios de fórmula general (4); c) eliminación de un grupo protector Boc usando condiciones conocidas por el experto en la técnica (véase, por ejemplo, T.W. Greene y P.G.M. Wuts en Protective Groups in Organic Synthesis, 3^a edición, Wiley 1999); d) condiciones para la formación de un enlace de amida, por ejemplo usando reactivos de acoplamiento como HATU o TBTU y una base como carbonato potásico o DIPEA en un disolvente inerte como THF, DMF, DCM o NMP.

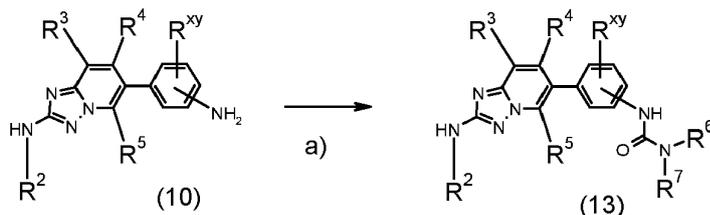
10 Esquema 3: Síntesis de compuestos de fórmula general (12)



Esquema 3: Síntesis de compuestos de fórmula general (12), en la que R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se definen para los compuestos de fórmula general (I), más arriba. R^{xy} es halógeno, hidroxilo o alquilo de C_1-C_6 . a) condiciones para la formación de una sulfonamida, por ejemplo usando un cloruro de sulfonilo y una base como DIPEA en un disolvente inerte como por ejemplo THF, DMF, DCM o NMP a temperaturas que oscilan desde la temperatura ambiente hasta 70°C.

15

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

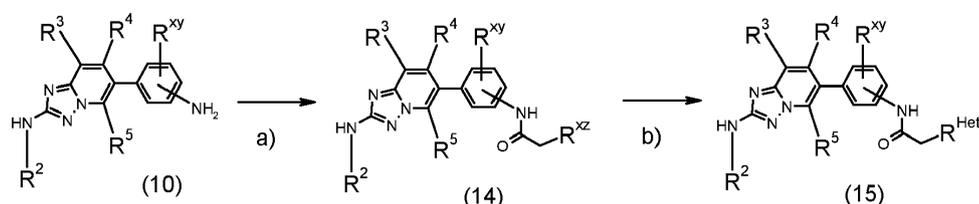


Esquema 4: Síntesis de compuestos de fórmula general (13), en la que R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son como se definen para los compuestos de fórmula general (I), más arriba. R^{xy} es halógeno, hidroxilo o alquilo de C_1-C_6 . a) Condiciones para la formación de una urea, por ejemplo usando un isocianato en un disolvente inerte como por ejemplo THF, DMF, DCM o NMP a temperaturas que oscilan desde la temperatura ambiente hasta 70°C. Como alternativa, puede usarse un procedimiento en dos etapas que implica la reacción de cloroformiato de 4-nitrofenilo en un disolvente inerte como por ejemplo THF o DCM y una base como piridina a temperaturas que oscilan desde 0°C hasta la temperatura ambiente, seguido de la reacción con una amina en un disolvente inerte como THF o DCM a temperaturas que oscilan desde 0°C hasta 40°C.

20

25

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

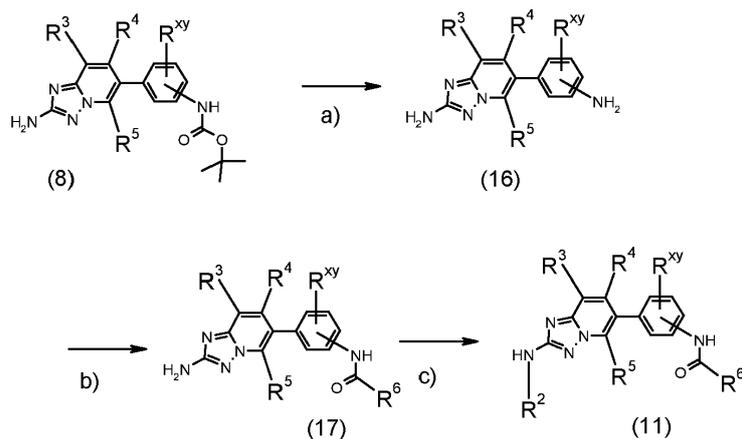


Esquema 5: Síntesis de compuestos de fórmula general (15), en la que R^2 , R^3 , R^4 , y R^5 son como se definen para los compuestos de fórmula general (I), más arriba. R^{xy} es halógeno, hidroxilo o alquilo de C_1-C_6 . R^{xz} es un grupo saliente, por ejemplo un halógeno. R^{Het} es heterociclilo de 3 a 10 miembros, como se define más arriba. a) Condiciones para la formación de un enlace de amida, por ejemplo usando reactivos de acoplamiento como por ejemplo HATU o TBTU y una base como por ejemplo carbonato potásico o DIPEA en un disolvente inerte como por ejemplo THF, DMF, DCM o NMP. Como alternativa, puede usarse un cloruro de ácido y una base como por ejemplo piridina en un disolvente inerte como por ejemplo THF o DCM. b) Reacción con una amina heterocíclica, como por ejemplo piperidina en un disolvente polar como por ejemplo DMF o NMP usando una base como por ejemplo carbonato potásico y opcionalmente usando una cantidad catalítica de yoduro potásico.

30

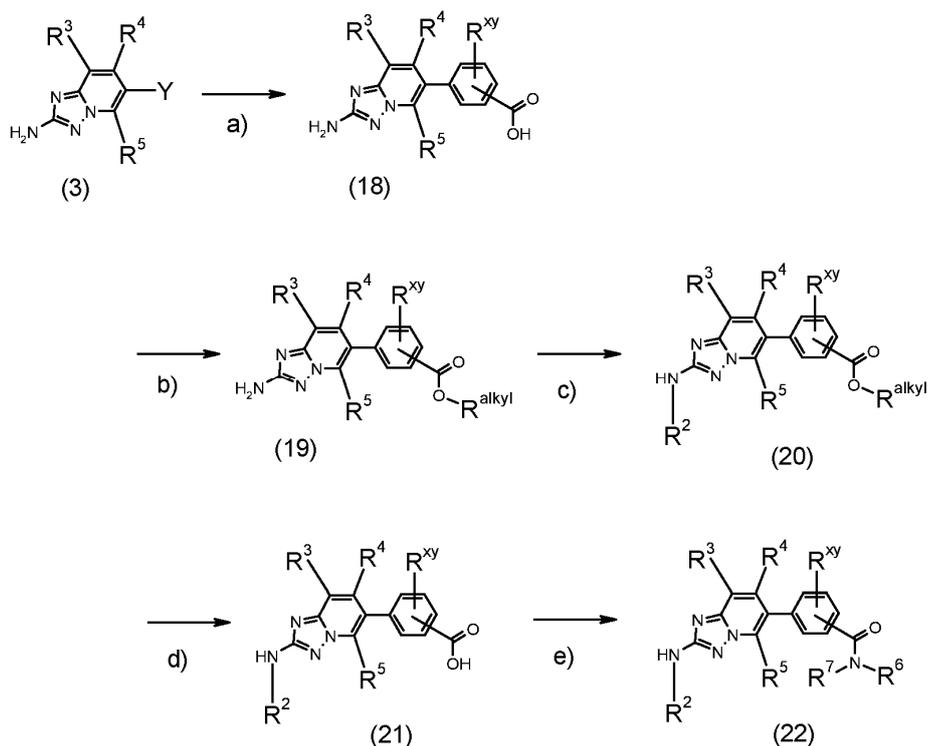
35

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



Esquema 6: Síntesis de compuestos de fórmula general (11), en la que R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se definen para los compuestos de fórmula general (I), más arriba. R^{xy} es halógeno, hidroxilo o alquilo de C_1-C_6 . a) eliminación de un grupo protector Boc usando condiciones conocidas por el experto en la técnica (véase, por ejemplo T.W. Greene y P.G.M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, Wiley 1999); b) condiciones para la formación de un enlace de amida, por ejemplo usando reactivos de acoplamiento como por ejemplo HATU o TBTU y una base como por ejemplo carbonato potásico o DIPEA en un disolvente inerte como por ejemplo THF, DMF, DCM o NMP; c) reacción de acoplamiento usando condiciones como se describen más arriba para la síntesis de intermedios de fórmula general (4).

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



Esquema 7: Síntesis de compuestos de fórmula general (21), en la que R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son como se definen para los compuestos de fórmula general (I), más arriba. R^{xy} es halógeno, hidroxilo o alquilo de C_1-C_6 . R^{alquilo} es alquilo de C_1-C_6 . a) reacción de acoplamiento usando condiciones como se describen más arriba para la síntesis de intermedios de fórmula general (5); b) formación de un éster usando condiciones conocidas por el experto en la técnica (véase, por ejemplo T.W. Greene y P.G.M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3a edición, Wiley 1999), por ejemplo usando cloruro de tionilo en el alcohol apropiado a temperaturas que oscilan desde la temperatura ambiente hasta 100°C ; c) reacción de acoplamiento usando condiciones como se describen más arriba para la síntesis de intermedios de fórmula general (4); d) hidrólisis para un éster usando condiciones conocidas por el experto en la técnica (véase, por ejemplo T.W. Greene y P.G.M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3a edición, Wiley 1999), por ejemplo hidróxido sódico en una mezcla de THF, metanol y agua a r.t.; e) condiciones para la formación de un enlace de amida, por ejemplo usando reactivos de acoplamiento como por ejemplo HATU o

TBTU y una base como por ejemplo carbonato potásico o DIPEA en un disolvente inerte como por ejemplo THF, DMF, DCM o NMP.

Los compuestos e intermedios producidos de acuerdo con los métodos de la invención pueden requerir purificación. La purificación de compuestos orgánicos es bien conocida para el experto en la técnica, y puede haber varias maneras de purificar el mismo compuesto. En algunos casos, puede que no sea necesaria la purificación. En algunos casos, los compuestos se pueden purificar por cristalización. En algunos casos, las impurezas se pueden eliminar mediante agitación usando un disolvente adecuado. En algunos casos, los compuestos se pueden purificar por cromatografía, particularmente cromatografía ultrarrápida, usando por ejemplo cartuchos de gel de sílice pre-empaquetados, por ejemplo de Separtis, tales como gel de sílice Isolute® Flash (cromatografía en gel de sílice) o gel de sílice Isolute® Flash NH2 (cromatografía en gel de sílice en fase amino), junto con un sistema cromatográfico adecuado tal como un sistema Flashmaster II (Separtis) o Isolera (Biotage) y eluyentes tales como, por ejemplo, gradientes de hexano/acetato de etilo o DCM/metanol. En algunos casos, los compuestos se pueden purificar por HPLC preparativa usando, por ejemplo, un autopurificador Waters equipado con un detector de conjunto de diodos y/o un espectrómetro de masas con ionización por electropulverización en línea, en combinación con una columna de fase inversa pre-empaquetada adecuada y eluyentes tales como, por ejemplo, gradientes de agua y acetonitrilo que pueden contener aditivos tales como ácido trifluoroacético, ácido fórmico o amoniaco acuoso.

Se llevó a cabo UPLC-MS analítica como sigue:

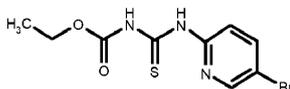
Método A: Sistema: UPLC Acquity (Waters) con Detector PDA y espectrómetro de masas Waters ZQ; Columna: Acquity BEH C18 1,7 μm 2,1 x 50 mm; Temperatura: 60°C; Disolvente A: agua + 0,1% de ácido fórmico; Disolvente B: acetonitrilo; Gradiente: 99% A \rightarrow 1% A (1,6 min) \rightarrow 1% A (0,4 min); Caudal: 0,8 ml/min; Volumen de Inyección: 1,0 μl (0,1 mg-1 mg/ml de concentración de muestra); Detección: intervalo de barrido PDA 210-400 nm - Fijo y ESI (+), intervalo de barrido 170-800 m/z

Los nombres de los compuestos se generaron usando ACD/Name Batch versión 12.00 o ACD/Name Batch versión 12.01. Los nombres de los compuestos en formato de tabla se generaron usando ACD/Name Batch versión 12.00

Síntesis de compuestos intermedios

Ejemplo Intermedio Int1.1

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



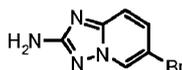
Se añadió isotiocianato de etoxicarbonilo (16,7 g) a una disolución agitada de 2-amino-5-bromopiridina (20 g) en dioxano (200 ml). La mezcla se agitó durante 2 h a r.t. Precipitó un sólido blanco. Se añadió hexano (20 ml), y el sólido blanco se recogió mediante filtración.

Rendimiento: 30,4 g del compuesto del título.

^1H -RMN (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1,22 (t, 3H), 4,19 (c, 2H), 8,08 (dd, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,57 (d a, 1H), 11,37 - 12,35 (m, 2H).

Ejemplo Intermedio Int1.2

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



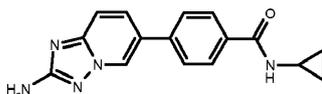
Se suspendió cloruro de hidroxilamonio (39,8 g) en metanol (200 ml) y etanol (190 ml) y se añadió base de Hünig (59 ml) a r.t. La mezcla se calentó hasta 60°C, se añadió Int1.1 (30 g) en porciones, y la mezcla se agitó a 60°C durante 2 h. El disolvente se eliminó a vacío, y se añadió agua (150 ml). Se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

Rendimiento: 19,3 g del compuesto del título.

^1H -RMN (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 6,10 (s, 2H), 7,28 (dd, 1H), 7,51 (dd, 1H), 8,88 (dd, 1H).

Ejemplo Intermedio Int2.1

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

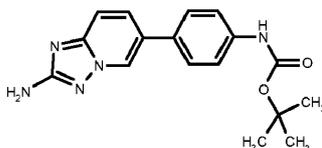


5 A una disolución agitada de 426 mg (2 mmoles) de Int1.2 en THF (30 ml) se añadieron 615 mg (3 mmoles, 1,5 eq.) de ácido [4-[(ciclopropilamino)carbonil]fenil]-borónico, 163 mg (0,2 mmoles, 0,1 eq.) de Pd(dppf)Cl₂ y 6 ml de disolución de carbonato de potasio (1M en agua, 3 eq.) a r.t. en un reactor de microondas. La disolución se calentó a 150°C durante 120 min. bajo irradiación de microondas. Tras enfriar, la disolución se filtró y se purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa para dar 49,9 mg (8,5%) del compuesto del título.

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

Ejemplo Intermedio Int3.1

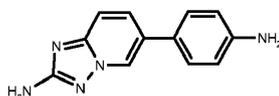
[4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)fenil]carbamato de *tert*-butilo



10 A una disolución agitada de Int1.2 (5,82 g) en 1-propanol (400 ml) se añadió disolución 2M de carbonato de potasio (41 ml), ácido {4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]fenil}borónico (8,6 g), trifenilfosfina (150 mg) y PdCl₂(PPh₃)₂ (1,9 g). La mezcla se calentó hasta reflujo durante 4 h, el disolvente se eliminó a vacío, se añadió agua (150 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (500 ml). La fase orgánica se secó (sulfato de sodio), se filtró a través de Celite, y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se trituró con DCM para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 7,2 g. ¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,37 - 1,55 (m, 9H), 5,99 (s, 2H), 7,36 (dd, 1 H), 7,48 - 7,55 (m, 2H), 7,55 - 7,62 (m, 2H), 7,69 (dd, 1 H), 8,78 (dd, 1 H), 9,44 (s, 1H).

Ejemplo Intermedio Int3.2

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

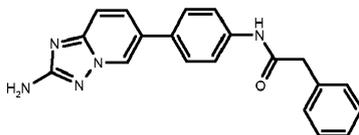


20 A una suspensión agitada de Int3.1 (7,05 g) en DCM (210 ml) se añadió TFA (66 ml). La mezcla se agitó a r.t. durante 1 h. La mezcla se concentró a vacío. Se añadió una disolución saturada de carbonato de potasio, hasta que se alcanzó pH 10, y la mezcla se extrajo tres veces con DCM y metanol (10:1). La fase orgánica se secó (sulfato de sodio), y el disolvente se eliminó a vacío para dar 4,6 g del compuesto del título.

25 ¹H-RMN (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 5,26 (s, 2H), 5,95 (s, 2H), 6,64 (d, 2H), 7,29 - 7,45 (m, 3H), 7,64 (dd, 1 H), 8,60 - 8,70 (m, 1 H).

Ejemplo Intermedio Int3.3

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

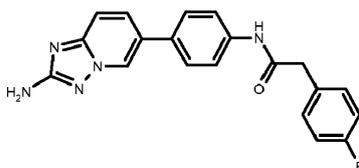


30 A una suspensión agitada de Int3.2 (1,09 g) en DMF (45 ml) se añadió carbonato de potasio (3,3 g), ácido fenilacético (791 mg) y TBTU (3,1 g). La mezcla se agitó a r.t. durante 24 h. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio), y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 870 mg del compuesto del título.

35 ¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 3,67 (s, 2H), 6,04 (s, 2H), 7,22 - 7,28 (m, 1H), 7,30 - 7,37 (m, 4H), 7,40 (dd, 1H), 7,63 - 7,72 (m, 4H), 7,74 (dd, 1H), 8,84 (dd, 1H), 10,31 (s, 1H).

Ejemplo Intermedio Int3.4

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

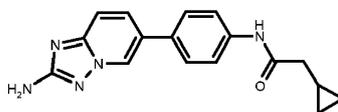


5 A una disolución agitada de Int3.2 (8,80 g) en THF (475 ml) se añadió base de Hünig (7,4 ml), ácido (4-fluorofenil)acético (6,62 g), y HATU (16,3 g). La mezcla se agitó a r.t. durante 16 h. Se añadió agua, y la mezcla se agitó a r.t. durante 1 h. El sólido precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con metanol y con éter dietílico y se secó a vacío para dar 10,6 g del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,63 (s, 2H), 6,01 (s, 2H), 7,03 - 7,19 (m, 2H), 7,27 - 7,41 (m, 3H), 7,58 - 7,79 (m, 5H), 8,80 (dd, 1H), 10,26 (s, 1H).

Ejemplo Intermedio Int3.5

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

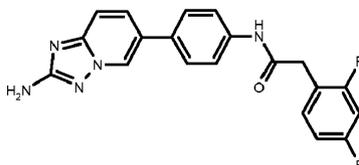


10 A una disolución agitada de Int3.2 (3,0 g) en THF (95 ml) se añadió base de Hünig (2,75 ml), ácido ciclopropilacético (1,65 g) y HATU (6,1 g). La mezcla se agitó a r.t. durante 16 h. Se añadió agua, y la mezcla se agitó a r.t. durante 20 minutos. El sólido precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y con metanol y se secó a vacío para dar 3,08 g del compuesto del título.

15 $^1\text{H-RMN}$ (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0,12 - 0,21 (m, 2H), 0,39 - 0,50 (m, 2H), 0,93 - 1,15 (m, 1H), 2,19 (d, 2H), 6,00 (s a 2H), 7,37 (d, 1H), 7,56 - 7,78 (m, 5H), 8,80 (d, 1 H), 9,88 (s, 1 H).

Ejemplo Intermedio Int3.6

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



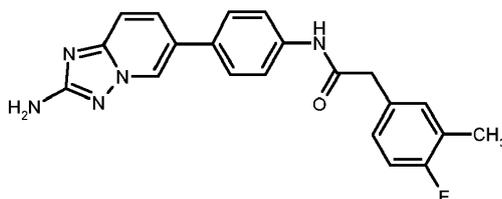
20 A una disolución agitada de Int3.2 (1,50 g) en DMF (135 ml) se añadió carbonato de potasio (4,6 g), ácido (2,4-difluorofenil)acético (2,29 g), y HATU (5,06 g). La mezcla se agitó a r.t. durante 72 h. Se añadió agua, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El sólido precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con metanol y con éter dietílico y se secó a vacío. La cromatografía en gel de sílice de fase amínica, seguida de HPLC de fase inversa preparativa, dio 692 mg del compuesto del título.

25 $^1\text{H-RMN}$ (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,71 (s, 2H), 6,00 (s, 2H), 7,03 (td, 1H), 7,19 (td, 1H), 7,31 - 7,50 (m, 2H), 7,57 - 7,77 (m, 5H), 8,81 (d, 1H), 10,29 (s, 1 H).

Comenzando con el Int3.2, los intermedios Int3.7 y el Int3.8 se prepararon de forma análoga a los procedimientos descritos anteriormente.

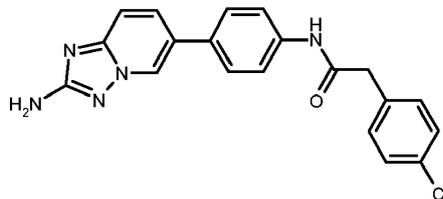
Ejemplo Intermedio Int3.7.

30 *N*-[4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)fenil]-2-(4-fluoro-3-metilfenil)acetamida



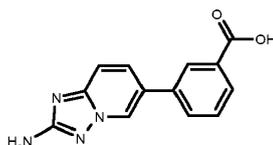
Ejemplo Intermedio Int3.8.

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



Ejemplo Intermedio Int4.1

ácido 3-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)benzoico



5

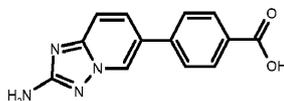
A una disolución agitada de Int1.2 (7,0 g) en 1-propanol (480 ml) se añadió disolución 2M de carbonato de potasio (48 ml), ácido 3-carboxifenil-borónico (10,7 g), trifetilfosfina (177 mg) y PdCl₂(PPh₃)₂ (2,26 g). La mezcla se calentó hasta reflujo durante 15 h. Se añadió agua (1000 ml), y la mezcla se lavó con acetato de etilo (1000 ml). Se añadió una disolución 4N de ácido clorhídrico a la fase acuosa hasta que se alcanzó pH 5. Precipitó un sólido blanco, se recogió mediante filtración, se lavó con agua y con etanol y se secó a vacío. Rendimiento: 7,3 g del compuesto del título.

10

¹H-RMN (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 6,11 (s a, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,56 - 7,68 (m, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,90 - 8,04 (m, 2H), 8,21 (s, 1H), 8,88 - 9,07 (m, 1H), 13,13 (s a, 1 H).

Ejemplo Intermedio Int5.1

15 ácido 4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)benzoico



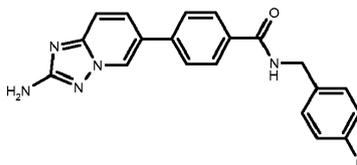
20

A una disolución agitada de Int1.2 (10,0 g) en 1-propanol (470 ml) se añadió disolución 2M de carbonato de potasio (70 ml), ácido 4-carboxifenilborónico (10,3 g), trifetilfosfina (1,23 g) y PdCl₂(PPh₃)₂ (3,30 g). La mezcla se calentó hasta reflujo durante 1 h. Se añadió agua (1,0 l), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 400 ml). Se añadió ácido clorhídrico 1 N a la fase acuosa hasta que se alcanzó pH 5. El sólido precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y etanol y se secó a vacío para dar 9,55 g del compuesto del título.

¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 6,12 (s a, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,76 - 7,87 (m, 3H), 7,98 (d, 2H), 8,98 (d, 1 H), 12,99 (s a, 1 H).

Ejemplo Intermedio Int5.2

25 4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(4-fluorobencil)benzamida

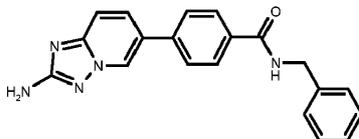


30

Una suspensión de Int5.1 (1,0 g) en DMSO (20 ml) y DMF (20 ml) se agitó a 50°C durante 2 h. A 50°C, a la suspensión agitada de carbonato de potasio (2,72 g), se añadieron 1-(4-fluorofenil)metanamina (0,66 g) y TBTU (1,77 g). La mezcla se agitó a 50°C durante 1 h. Se añadió agua (600 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. El sólido precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y con etanol y con hexano y se secó a vacío para dar 1,29 g del compuesto del título.

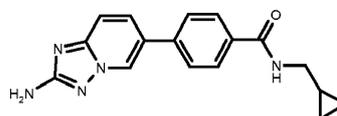
¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 4,44 (d, 2H), 6,08 (s, 2H), 7,08 - 7,16 (m, 2H), 7,34 (dd, 2H), 7,41 (dd, 1H), 7,78 - 7,86 (m, 3H), 7,97 (d, 2H), 8,91 - 8,99 (m, 1H), 9,16 (t, 1H).

Ejemplo Intermedio Int5.3

4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-*N*-bencilbenzamida

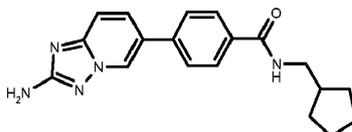
5 A una disolución agitada de Int5.1 (4,0 g) en 1-propanol (280 ml) se añadió disolución 2M de carbonato de potasio (28 ml), ácido [4-(bencilcarbamoyl)fenil]borónico (6,2 g), trifetilfosfina (0,25 g) y PdCl₂(PPh₃)₂ (0,66 g). La mezcla se calentó hasta reflujo durante 1 h. La mezcla se concentró a vacío, se añadieron agua (100 ml) y acetato de etilo (100 ml), y la mezcla se agitó a r.t. durante 15 minutos. El sólido precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y con etanol y se secó a vacío para dar 6,09 g del compuesto del título.

¹H-RMN (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 4,47 (d, 2H), 6,08 (s, 2H), 7,16 - 7,25 (m, 1H), 7,26 - 7,33 (m, 4H), 7,41 (dd, 1H), 7,75 - 8,02 (m, 5H), 8,97 (dd, 1H), 9,10 (t, 1H).

10 **Ejemplo Intermedio Int5.4**4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-*N*-(ciclopropilmetil)benzamida

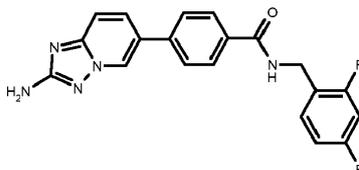
15 A una suspensión agitada de Int5.1 (3,0 g) en THF (80 ml) se añadió base de Hünig (2,42 ml), 1-ciclopropilmetanamina (1,03 g) y TBTU (4,55 g). La mezcla se agitó a r.t. durante 72 h. Se añadió agua, y la mezcla se agitó a r.t. durante 20 minutos. El sólido precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y con metanol y se secó a vacío para dar 1,45 g del compuesto del título.

¹H-RMN (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0,14 - 0,26 (m, 2H), 0,32 - 0,47 (m, 2H), 0,91 - 1,10 (m, 1H), 3,13 (t, 2H), 6,02 - 6,13 (m, 2H), 7,41 (d, 1H), 7,76 - 7,85 (m, 3H), 7,87 - 7,99 (m, 2H), 8,59 (t, 1 H), 8,96 (d, 1 H).

Ejemplo Intermedio Int5.520 4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-*N*-(ciclopentilmetil)benzamida

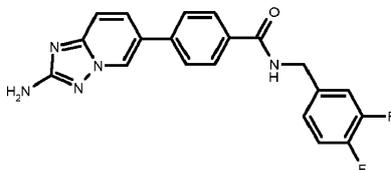
25 A una suspensión agitada de Int5.1 (5,0 g) en DMF (100 ml) se añadió carbonato de potasio (13,6 g), hidrocloreuro de 1-ciclopentilmetanamina (5,4 g) y HATU (12,7 g). La mezcla se agitó a r.t. durante 16 h. La mezcla se concentró a vacío. Se añadió agua, y la mezcla de reacción se extrajo con una mezcla de DCM y metanol (10:1). La fase orgánica se secó (sulfato de sodio), y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en gel de sílice dio un sólido que se recristalizó en acetato de etilo. Rendimiento: 3,9 g del compuesto del título.

¹H-RMN (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,22 (dd, 2H), 1,36 - 1,74 (m, 6H), 2,03 - 2,21 (m, 1H), 3,17 (t, 2H), 6,08 (s, 2H), 7,41 (d, 1H), 7,71 - 7,96 (m, 5H), 8,51 (t, 1H), 8,96 (s, 1H).

Ejemplo Intermedio Int5.630 4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-*N*-(2,4-difluorobencil)benzamida

Comenzando con el Int5.1 y 2,4-difluorobencilamina, el ejemplo intermedio Int5.6 se preparó de forma análoga al procedimiento para la preparación del ejemplo intermedio Int5.5.

35 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 4,50 (d, 13H), 6,12 (s, 2H), 7,07 (td, 1 H), 7,19 - 7,28 (m, 1 H), 7,39 - 7,47 (m, 2H), 7,82 - 7,90 (m, 3H), 7,99 (d, 2H), 9,01 (d, 1H), 9,11 (t, 1H).

Ejemplo Intermedio Int5.74-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-*N*-(3,4-difluorobencil)benzamida

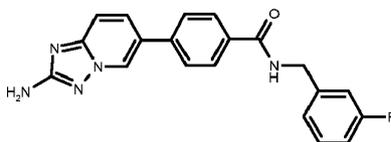
5 Comenzando con el Int5.1 y 3,4-difluorobencilamina, el ejemplo intermedio Int5.7 se preparó de forma análoga al procedimiento para la preparación del

ejemplo intermedio Int5.5.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 4,48 (d, 2H), 6,08 - 6,14 (m, 2H), 7,18 (ddd, 1H), 7,34 - 7,48 (m, 3H), 7,81 - 7,92 (m, 3H), 7,99 (d, 2H), 9,01 (d, 1H), 9,16 (t, 1H).

Ejemplo Intermedio Int5.8

10 4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-*N*-(3-fluorobencil)benzamida



Comenzando con el Int5.1 y 3-fluorobencilamina, el ejemplo intermedio Int5.8 se preparó de forma análoga al procedimiento para la preparación del

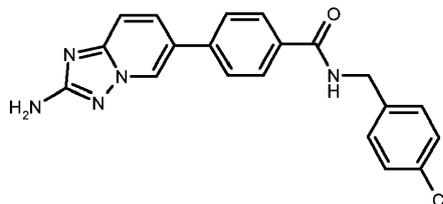
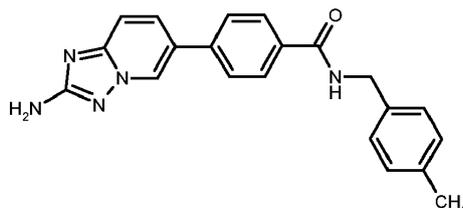
ejemplo intermedio Int5.5.

15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 4,51 (d, 6H), 6,12 (s, 2H), 7,07 (t, 1H), 7,11 - 7,22 (m, 2H), 7,33 - 7,42 (m, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,81 - 7,92 (m, 3H), 8,03 (d, 2H), 9,01 (s, 1H), 9,29 (t, 1H).

Comenzando con el Int5.1, los intermedios Int5.9 y el Int5.10 se prepararon de forma análoga a los procedimientos descritos anteriormente.

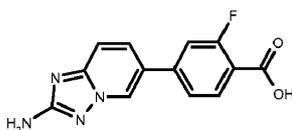
Ejemplo Intermedio Int5.9.

20 4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-*N*-(4-clorobencil)benzamida

**Ejemplo Intermedio Int5.10.**4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-*N*-(4-metilbencil)benzamida

25 **Ejemplo Intermedio Int6.1**

ácido 4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-2-fluorobenzoico

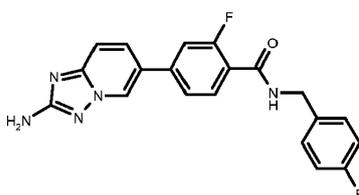


- 5 A una disolución agitada de Int1.2 (4,45 g) en 1-propanol (150 ml) se añadió disolución 2M de carbonato de potasio (31 ml), ácido 4-carboxi-3-fluorofenilborónico (3,92 g), trifenilfosfina (0,55 g) y PdCl₂(PPh₃)₂ (1,50 g). La mezcla se calentó hasta reflujo durante 2 h. Se añadió agua (800 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 500 ml). Se añadió ácido clorhídrico 1 N a la fase acuosa hasta que se alcanzó pH 3. El sólido precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua, con etanol y con éter y se secó a vacío para dar 3,10 g del compuesto del título.

¹H-RMN (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 6,13 (s, 2H), 7,41 (d, 1H), 7,59 - 7,96 (m, 4H), 9,06 (s, 1 H), 13,24 (s a, 1 H).

Ejemplo Intermedio Int6.2

- 10 4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-2-fluoro-N-(4-fluorobencil)-benzamida

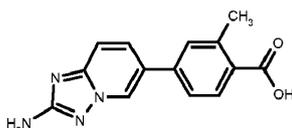


- 15 A una suspensión agitada de Int6.1 (1,6 g) en DMF (60 ml) se añadió tamiz molecular (4A), y la mezcla se agitó durante 1,5 h. A la mezcla agitada se añadió carbonato de potasio (4,1 g), 1-(4-fluorofenil)metanamina (1,14 g) y HATU (3,35 g). La mezcla se agitó a r.t. durante 2 h. Los sólidos se eliminaron mediante filtración. La mezcla se concentró a vacío. Se añadió agua, y la mezcla de reacción se extrajo con una mezcla de DCM y metanol (10:1). La fase orgánica se lavó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio, se secó (sulfato de sodio), y el disolvente se eliminó a vacío. La trituración del residuo con etanol caliente dio 0,55 g del compuesto del título.

¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 4,43 (d, 2H), 6,11 (s, 2H), 7,10 - 7,18 (m, 2H), 7,32 - 7,38 (m, 2H), 7,41 (dd, 1H), 7,64 - 7,78 (m, 3H), 7,83 (dd, 1H), 8,84 - 8,91 (m, 1 H), 9,03 (d, 1 H).

20 Ejemplo Intermedio Int7.1

ácido 4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-2-metilbenzoico

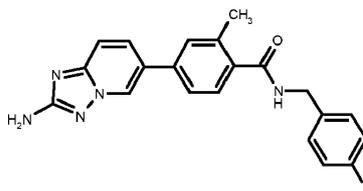


- 25 A una disolución agitada de Int1.2 (1,45 g) en 1-propanol (65 ml) se añadió disolución 2M de carbonato de potasio (10 ml), ácido 4-carboxi-3-metilfenilborónico (1,22 g), trifenilfosfina (0,17 g) y PdCl₂(PPh₃)₂ (0,35 g). La mezcla se calentó hasta reflujo durante 1 h. Se añadió agua (200 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Se añadió ácido clorhídrico 1 N a la fase acuosa hasta que se alcanzó pH 5. El sólido precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua, con etanol y con éter y se secó a vacío para dar 0,8 g del compuesto del título.

¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 2,57 (s, 3H), 6,37 (s a, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 9,06 (d, 1H), 12,87 (s a, 1 H).

30 Ejemplo Intermedio Int7.2

4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(4-fluorobencil)-2-metilbenzamida



A una suspensión agitada de Int7.1 (0,425 g) en DMF (12 ml) se añadió carbonato de potasio (1,1 g), 1-(4-fluorofenil)metanamina (0,31 g) y HATU (1,21 g). La mezcla se agitó a r.t. durante 60 h. Se añadió una disolución

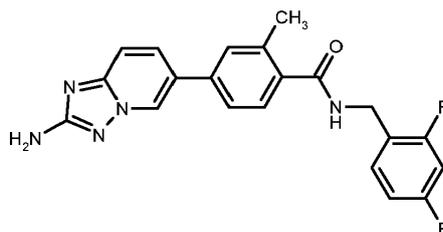
saturada de bicarbonato de sodio, la mezcla se agitó a r.t. durante 20 minutos, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó (sulfato de sodio), y el disolvente se eliminó a vacío. La trituración del residuo con etanol caliente dio 0,58 g del compuesto del título.

¹H-RMN (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 2,37 (s, 3H), 4,39 (d, 2H), 6,05 (s, 2H), 7,14 (t, 2H), 7,28 - 7,46 (m, 4H), 7,50 - 7,66 (m, 2H), 7,76 (d, 1H), 8,74 - 8,99 (m, 2H).

Comenzando con el Int7.1, el intermedio Int7.3 se preparó de forma análoga a los procedimientos descritos anteriormente.

Ejemplo Intermedio Int7.3.

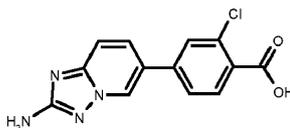
4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(2,4-difluorobencil)-2-metilbenzamida



10

Ejemplo Intermedio Int8.1

ácido 4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-2-clorobenzoico



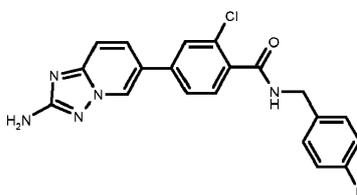
A una disolución agitada de Int1.2 (2,0 g) en 1-propanol (100 ml) se añadió disolución 2M de carbonato de potasio (15 ml), ácido 4-carboxi-3-clorofenilborónico (1,92 g), trifenilfosfina (0,25 g) y PdCl₂(PPh₃)₂ (0,66 g). La mezcla se calentó hasta reflujo durante 1 h. Se añadió agua (200 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Se añadió ácido clorhídrico 1 N a la fase acuosa hasta que se alcanzó pH 5. El sólido precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua, con etanol y con éter y se secó a vacío para dar 1,6 g del compuesto del título.

¹H-RMN (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 6,13 (s a, 2H), 7,41 (d, 1H), 7,73 - 7,88 (m, 3H), 7,92 (d, 1 H), 9,04 (d, 1 H), 13,37 (s a, 1 H).

20

Ejemplo Intermedio Int8.2

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



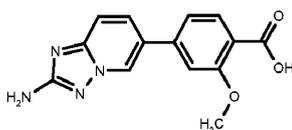
A una suspensión agitada de Int8.1 (0,425 g) en DMF (12 ml) se añadió carbonato de potasio (1,1 g), 1-(4-fluorofenil)metanamina (0,38 g) y HATU (1,40 g). La mezcla se agitó a r.t. durante 24 h. Se añadieron más 1-(4-fluorofenil)metanamina (95 mg) y HATU (280 g), y la mezcla se agitó a r.t. durante 16 h. Los sólidos se eliminaron mediante filtración. Se añadió una disolución semisaturada de bicarbonato de sodio, la mezcla se agitó a r.t. durante 20 minutos, y la mezcla se extrajo con una mezcla de DCM y metanol (10:1). La fase orgánica se secó (sulfato de sodio), y el disolvente se eliminó a vacío. La trituración del residuo con etanol caliente dio 0,38 g del compuesto del título.

30

¹H-RMN (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 4,42 (d, 2H), 6,10 (s a 2H), 7,09 - 7,20 (m, 2H), 7,33 - 7,43 (m, 3H), 7,50 (d, 1 H), 7,77 (ddd, 2H), 7,89 (d, 1 H), 8,94 - 9,06 (m, 2H).

Ejemplo Intermedio Int9.1

ácido 4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-2-metoxibenzoico

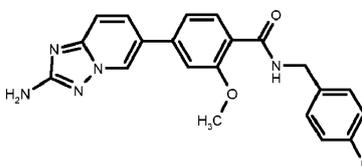


- 5 A una disolución agitada de Int1.2 (0,52 g) en 1-propanol (24 ml) se añadió disolución 2M de carbonato de potasio (3,6 ml), ácido 4-carboxi-3-metoxifenilborónico (0,48 g), trifetilfosfina (63 mg) y PdCl₂(PPh₃)₂ (170 mg). La mezcla se calentó hasta reflujo durante 1 h. Se añadió agua (200 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Se añadió ácido clorhídrico 2N a la fase acuosa hasta que se alcanzó pH 4. El sólido precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua, con etanol y con éter y se secó a vacío para dar 466 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (300MHz, DMSO-d₆, señales detectadas): δ [ppm]= 3,98 (s, 3H), 4,46 (d, 2H), 6,08 (s, 2H), 7,07 - 7,18 (m, 2H), 7,29 - 7,47 (m, 5H), 7,75 - 7,88 (m, 2H), 8,72 (t, 1H), 9,03 (dd, 1H).

10 Ejemplo Intermedio Int9.2

4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(4-fluorobencil)-2-metoxibenzoamida

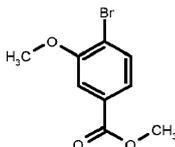


- 15 A una suspensión agitada de Int9.1 (0,30 g) en DMF (8,5 ml) se añadió carbonato de potasio (0,73 g), 1-(4-fluorofenil)metanamina (0,20 g) y HATU (0,80 g). La mezcla se agitó a r.t. durante 16 h. Los sólidos se eliminaron mediante filtración. El disolvente se eliminó a vacío. Se añadió diclorometano y metanol (10:1) y una disolución semisaturada de bicarbonato de sodio, y la mezcla se agitó a r.t. durante 20 minutos. La mezcla se extrajo con una mezcla de DCM y metanol (10:1). La fase orgánica se secó (sulfato de sodio), y el disolvente se eliminó a vacío. La trituración del residuo con etanol caliente dio 0,36 g del compuesto del título.

- 20 ¹H-RMN (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 3,98 (s, 3H), 4,46 (d, 2H), 6,08 (s, 2H), 7,07 - 7,18 (m, 2H), 7,29 - 7,47 (m, 5H), 7,75 - 7,88 (m, 2H), 8,72 (t, 1H), 9,03 (dd, 1H).

Ejemplo Intermedio Int10.1

4-bromo-3-metoxibenzoato de metilo

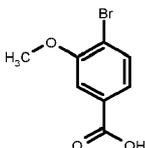


- 25 A una disolución agitada de 4-bromo-3-hidroxibenzoato de metilo (10,0 g) en DMF (50 ml) se añadió carbonato de potasio (17,9 g) y yodometano (9,2 mg). La mezcla se agitó a r.t. durante 2 h. Se añadió acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua. La fase orgánica se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio), y el disolvente se eliminó a vacío para dar 10 g del compuesto del título, que se usó sin purificación adicional.

¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 3,82 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 7,41 (dd, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,67 (d, 1H).

Ejemplo Intermedio Int10.2

- 30 ácido 4-bromo-3-metoxibenzoico

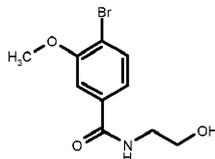


- 35 A una disolución agitada de 4-bromo-3-metoxibenzoato de metilo (11,2 g) en THF (130 ml), metanol (45 ml) y agua (45 ml) se añadió una disolución 1M de hidróxido de litio en agua (140 ml). La mezcla se agitó a r.t. durante 1 h. El disolvente se eliminó a vacío. Se añadió agua, y se añadió ácido clorhídrico 1 N con enfriamiento en un baño de hielo hasta que se alcanzó pH 4. El sólido precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó a vacío para dar 10,1 g del compuesto del título, que se usó sin purificación adicional.

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,87 (s, 3H), 7,42 (dd, 1 H), 7,50 (d, 1 H), 7,68 (d, 1 H), 13,21 (s a, 1 H).

Ejemplo Intermedio Int10.3

4-bromo-*N*-(2-hidroxi-etil)-3-metoxibenzamida

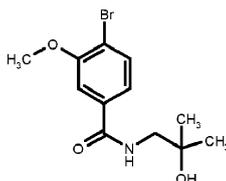


- 5 A una suspensión agitada de ácido 4-bromo-3-metoxibenzoico (1,65 g) en DCM (50 ml) se añadió DMF (0,5 ml) y cloruro de oxalilo (0,98 g). La mezcla se agitó a r.t. durante 1 h. El disolvente se eliminó a vacío, y el residuo se disolvió en THF (40 ml). Se añadió base de Hünig (3,7 ml) y 2-aminoetanol (0,65 g), y la mezcla se agitó a r.t. durante 1 h. El disolvente se eliminó a vacío, se añadió una mezcla de acetato de etilo y metanol (100:1), y la mezcla se lavó con una disolución semisaturada de cloruro de amonio. La fase orgánica se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio), y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 1,87 g del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CLOROFORMO-d): δ [ppm]= 2,75 (s a, 1H), 3,56 - 3,67 (m, 2H), 3,75 - 3,89 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 6,74 (s a, 1 H), 7,12 (dd, 1 H), 7,40 (d, 1H), 7,55 (d, 1H).

Ejemplo Intermedio Int10.4

- 15 4-bromo-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-metoxibenzamida

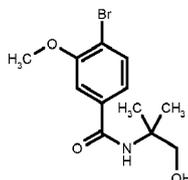


- 20 A una suspensión agitada de ácido 4-bromo-3-metoxibenzoico (1,5 g) en DCM (30 ml) se añadió DMF (0,5 ml) y cloruro de oxalilo (1,05 g). La mezcla se agitó a r.t. durante 1 h. El disolvente se eliminó a vacío, y el residuo se disolvió en DCM (40 ml). Se añadió 1-amino-2-metilpropan-2-ol (1,7 g), y la mezcla se agitó durante 3 h a r.t. Se añadió agua, y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio), y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en gel de sílice de fase amínica dio 1,45 g del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,06 (s, 6H), 3,17 - 3,24 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 4,52 (s, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 8,34 (t, 1H).

25 Ejemplo Intermedio Int10.5

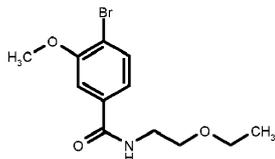
4-bromo-*N*-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-3-metoxibenzamida



- 30 A una disolución agitada de ácido 4-bromo-3-metoxibenzoico (1,7 g) en DCM (22 ml) y DMF (1,0 ml) se añadió cloruro de oxalilo (1,19 g) a 0°C. La mezcla se agitó a r.t. durante 0,5 h. El disolvente se eliminó a vacío. El residuo se disolvió en DCM (30 ml), y se añadió 2-amino-2-metilpropan-1-ol (1,93 g). La mezcla se agitó a r.t. durante 3 h. Se añadió una disolución semisaturada de bicarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio), y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en gel de sílice de fase amínica dio 1,90 g del compuesto del título.

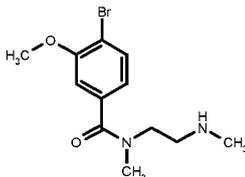
- 35 $^1\text{H-RMN}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,27 (s, 6H), 3,48 (d, 2H), 3,87 (s, 3H), 4,85 (t, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,57 - 7,62 (m, 2H).

Ejemplo Intermedio Int10.6

4-bromo-*N*-(2-etoxietil)-3-metoxibenzamida

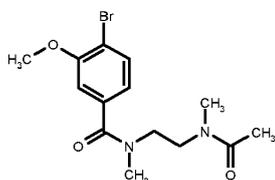
5 A una suspensión agitada de ácido 4-bromo-3-metoxibenzoico (1,55 g) en DCM (40 ml) se añadió DMF (0,5 ml) y cloruro de oxalilo (0,92 g). La mezcla se agitó a r.t. durante 1 h. El disolvente se eliminó a vacío, y el residuo se disolvió en THF (40 ml). Se añadió base de Hünig (3,4 ml) y 2-etoxietanamina (0,89 g), y la mezcla se agitó a r.t. durante 1 h. El disolvente se eliminó a vacío, se añadió acetato de etilo, y la mezcla se lavó con una disolución semisaturada de cloruro de amonio. La fase orgánica se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio), y el disolvente se eliminó a vacío. La recrystalización del residuo en éter diisopropílico y ciclohexano dio 1,8 g del compuesto del título.

10 $^1\text{H-RMN}$ (400MHz, CLOROFORMO-*d*): δ [ppm]= 1,22 (t, 3H), 3,54 (c, 2H), 3,58 - 3,68 (m, 4H), 3,95 (s, 3H), 6,53 (s a, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,58 (d, 1H).

Ejemplo Intermedio Int10.74-bromo-3-metoxi-*N*-metil-*N*'-[2-(metilamino)etil]benzamida

15 A una suspensión agitada de ácido 4-bromo-3-metoxibenzoico (2,0 g) en DCM (150 ml) se añadió DMF (0,5 ml) y cloruro de oxalilo (1,4 g). La mezcla se agitó a r.t. durante 1 h. El disolvente se eliminó a vacío, y el residuo se disolvió en DCM (40 ml). Esta mezcla se añadió lentamente a una disolución de *N,N'*-dimetiletano-1,2-diamina (2,24 g) en DCM (40 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó a r.t. durante 1 h. Se añadió ácido clorhídrico acuoso 4N (100 ml), y la mezcla se lavó con DCM. Se añadió disolución acuosa de hidróxido de sodio a la fase acuosa hasta que se alcanzó pH 8, y la mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó (sulfato de sodio), y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 1,25 g del compuesto del título.

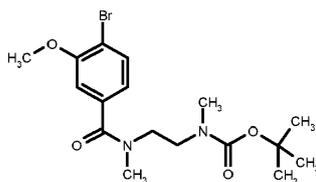
20 $^1\text{H-RMN}$ (500MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm]= 2,28 (s a, 3H), 2,69 (s a, 2H), 2,96 (s, 3H), 3,05 (s a, 1H), 3,39 (s a, 2H), 3,90 (s, 3H), 6,91 (dd, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,61 (d, 1H).

Ejemplo Intermedio Int10.825 *N*'-[2-[acetil(metil)amino]etil]-4-bromo-3-metoxi-*N*-metilbenzamida

30 A una disolución agitada de Int10.7 (720 mg) en DCM (15 ml) se añadió piridina (580 μl) y cloruro de acetilo (340 μl). La mezcla se agitó a r.t. durante 1 h. Se añadió acetato de etilo, y la mezcla se lavó con una disolución semisaturada de cloruro de amonio. La fase orgánica se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio), y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 1,94 g del compuesto del título.

$\text{RMN } ^1\text{H}$ (500 MHz, DMSO-*d*₆, 80°C, señales seleccionadas): δ [ppm]= 3,90 (s, 3H), 6,87 (dd, 1 H), 7,07 (s a, 1 H), 7,62 (d, 1 H).

Ejemplo Intermedio Int10.9{2-[(4-bromo-3-metoxibenzoil)(metil)amino]etil}metilcarbamato de *terc*-butilo

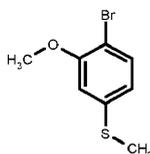


5 A una disolución agitada de Int10.7 (890 mg) en DCM (35 ml) se añadió base de Hünig (1,5 ml) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (775 mg). La mezcla se agitó a r.t. durante 16 h. Se añadió una disolución semisaturada de bicarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio), y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 1,0 g del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (500MHz, DMSO-d_6 , 80°C): δ [ppm]= 1,37 (s, 9H), 2,70 (s a, 3H), 2,95 (s, 3H), 3,35 (s a, 2H), 3,48 (s a, 2H), 3,88 (s, 3H), 6,85 (dd, 1 H), 7,02 (s, 1H), 7,59 (d, 1H).

Ejemplo Intermedio Int10.10

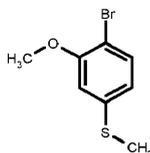
10 1-bromo-2-metoxi-4-(metilsulfanil)benceno



15 A una disolución agitada de 1-bromo-4-fluoro-2-metoxibenceno (4,0 g) en DMF (40 ml) se añadió metanotiolato de sodio (2,76 g). La mezcla se agitó a r.t. durante 30 minutos y a 85°C durante 2 h. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio), y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 280 mg del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 2,46 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 6,74 (dd, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,44 (d, 1H).

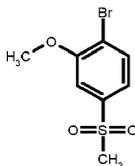
1-bromo-2-metoxi-4-(metilsulfonil)benceno



20 A una disolución agitada de 1-bromo-4-fluoro-2-metoxibenceno (10,0 g) en DMF (100 ml) se añadió metanotiolato de sodio (4,44 g). La mezcla se agitó a 65°C durante 2 h. La mezcla se enfrió hasta 0°C , y se añadió yoduro de metilo (4,55 ml). La mezcla se agitó a r.t. durante 1 h, y se añadió más metanotiolato de sodio (4,44 g). La mezcla se agitó a 65°C durante 1 h. La mezcla se enfrió hasta 0°C , y se añadió yoduro de metilo (4,55 ml). La mezcla se agitó a r.t. durante 1 h. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio), y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 6,2 g del compuesto del título como una mezcla 2:1 con el material de partida. La mezcla se usó para la etapa siguiente sin purificación.

Ejemplo Intermedio Int10.11

1-bromo-2-metoxi-4-(metilsulfonil)benceno

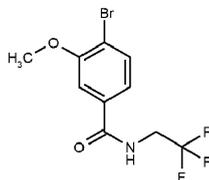


30 A una disolución agitada de Int10.10 (265 mg) en cloroformo (10 ml) se añadió ácido 3-clorobenencarboperoxiico (*m*CPBA) (890 mg). La mezcla se agitó a r.t. durante 1 h. Se añadió una disolución semisaturada de bicarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio), y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 252 mg del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,22 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 7,39 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,84 (d, 1H).

Ejemplo Intermedio Int10.12

4-bromo-3-metoxi-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida

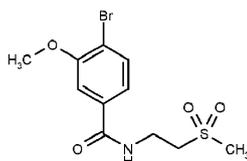


5 A una suspensión agitada de ácido 4-bromo-3-metoxibenzoico (2,0 g) en THF (100 ml) se añadió 2,2,2-trifluoroetilamina (1,26 g), HATU (3,87 g), y DIEA (1,7 ml). La mezcla se agitó a r.t. durante 12 h. Se añadieron agua (350 ml) y disolución saturada de bicarbonato de sodio (350 ml). La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de sodio), y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 2,57 g del compuesto del título.

10 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,92 (s, 3H), 4,11 (cd, 2H), 7,43 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 9,19 (t, 1H).

Ejemplo Intermedio Int10.13

4-bromo-3-metoxi-*N*-[2-(metilsulfonyl)etil]benzamida

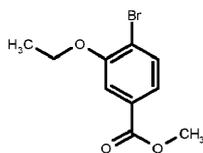


15 A una suspensión agitada de ácido 4-bromo-3-metoxibenzoico (1,0 g) en THF (50 ml) se añadió hidrocloreto de 2-(metilsulfonyl)etanamina (1,09 g), HATU (1,97 g), y DIEA (0,89 ml). La mezcla se agitó a r.t. durante 12 h. Se añadieron agua (350 ml) y disolución saturada de bicarbonato de sodio (350 ml). La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de sodio), y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 809 mg del compuesto del título.

20 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,04 (s, 3H), 3,38 (t, 2H), 3,63 - 3,72 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 7,36 (dd, 1 H), 7,51 (d, 1 H), 7,69 (d, 1 H), 8,84 (t, 1 H).

Ejemplo Intermedio Int11.1

4-bromo-3-etoxibenzoato de metilo

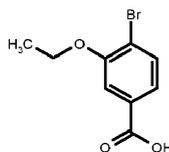


25 A una disolución agitada de 4-bromo-3-hidroxibenzoato de metilo (6,4 g) en DMF (35 ml) se añadió carbonato de potasio (11,5 g) y yodoetano (6,48 mg). La mezcla se agitó a r.t. durante 16 h. El disolvente se eliminó a vacío, se añadió acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua. La fase orgánica se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio), y el disolvente se eliminó a vacío. La trituración del residuo con etanol caliente dio 5,7 g del compuesto del título.

30 $^1\text{H-RMN}$ (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,34 (t, 3H), 3,82 (s, 3H), 4,14 (c, 2H), 7,42 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,70 (d, 1H).

Ejemplo Intermedio Int11.2

ácido 4-bromo-3-etoxibenzoico

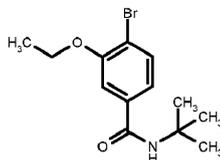


5 A una disolución agitada de 4-bromo-3-etoxibenzoato de metilo (17,3 g) en THF (180 ml), metanol (60 ml) y agua (60 ml) se añadió una disolución 1M de hidróxido de litio en agua (200 ml). La mezcla se agitó a r.t. durante 1 h. Se añadió agua, y se añadió ácido clorhídrico 1 N hasta que se alcanzó pH 4. El sólido precipitado se recogió mediante filtración, y se lavó con agua. El sólido se disolvió en DCM y metanol (10:1). La disolución se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio), y el disolvente se eliminó a vacío. La trituración del residuo con éter dio 15,4 g del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,34 (t, 3H), 4,13 (c, 2H), 7,40 (dd, 1H), 7,48 (d, 1 H), 7,67 (d, 1 H), 13,17 (s a, 1 H).

10 Ejemplo Intermedio Int11.3

4-bromo-*N*-*tert*-butil-3-etoxibenzamida

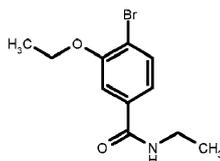


15 A una suspensión agitada de ácido 4-bromo-3-etoxibenzoico (2,5 g) en DCM (25 ml) se añadió DMF (0,8 ml) y cloruro de oxalilo (1,42 g). La mezcla se agitó a r.t. durante 1 h. El disolvente se eliminó a vacío, y el residuo se disolvió en THF (50 ml). Se añadió base de Hünig (5,3 ml) y 2-metilpropan-2-amina (1,13 g), y la mezcla se agitó a r.t. durante 1 h. El disolvente se eliminó a vacío, se añadió una mezcla de DCM y metanol (100:1), y la mezcla se lavó con una disolución semisaturada de cloruro de amonio. La fase orgánica se lavó con una disolución semisaturada de bicarbonato de sodio, se secó (sulfato de sodio), y el disolvente se eliminó a vacío. La recristalización del residuo en isopropanol dio 2,4 g del compuesto del título.

20 $^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CLOROFORMO-d): δ [ppm]= 1,38 - 1,54 (m, 12H), 4,15 (c, 2H), 5,94 (s a, 1H), 7,01 (dd, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,52 (d, 1H).

Ejemplo Intermedio Int11.4

4-bromo-3-etoxi-*N*-etilbenzamida 101,3

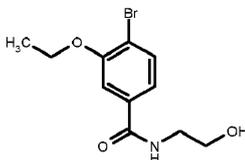


25 A una suspensión agitada de ácido 4-bromo-3-etoxibenzoico (3,0 g) en DCM (35 ml) se añadió DMF (0,1 ml) y cloruro de oxalilo (2,0 g). La mezcla se agitó a r.t. durante 1 h. El disolvente se eliminó a vacío, y el residuo se disolvió en DCM (30 ml). Se añadió etanamina (1,6 g), y la mezcla se agitó a r.t. durante 3 h. Se añadió acetato de etilo, y la mezcla se lavó con una disolución semisaturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio), y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 2,7 g del compuesto del título.

30 $^1\text{H-RMN}$ (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,08 (t, 3H), 1,34 (t, 3H), 3,17 - 3,29 (m, 2H), 4,13 (c, 2H), 7,32 (dd, 1 H), 7,45 (d, 1 H), 7,62 (d, 1 H), 8,51 (t, 1 H).

Ejemplo Intermedio Int11.5

4-bromo-3-etoxi-*N*-(2-hidroxietil)benzamida



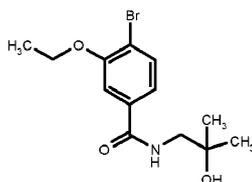
35

5 A una suspensión agitada de ácido 4-bromo-3-etoxibenzoico (1,65 g) en DCM (50 ml) se añadió DMF (0,5 ml) y cloruro de oxalilo (1,45 g). La mezcla se agitó a r.t. durante 1 h. El disolvente se eliminó a vacío, y el residuo se disolvió en THF (50 ml). Se añadió base de Hünig (3,5 ml) y 2-aminoetanol (0,62 g), y la mezcla se agitó a r.t. durante 16 h. El disolvente se eliminó a vacío, se añadió acetato de etilo, y la mezcla se lavó con una disolución semisaturada de bicarbonato de sodio y con una disolución saturada de cloruro de amonio. La fase orgánica se secó (sulfato de sodio), y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 1,3 g del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1,34 (t, 3H), 3,20 - 3,33 (m, 2H), 3,40 - 3,53 (m, 2H), 4,13 (c, 2H), 4,71 (t, 1H), 7,33 (dd, 1 H), 7,48 (d, 1 H), 7,62 (d, 1H), 8,50 (t, 1H).

10 Ejemplo Intermedio Int11.6

4-bromo-3-etoxi-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)benzamida

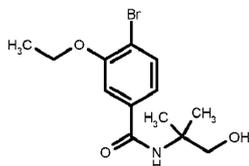


15 A una suspensión agitada de ácido 4-bromo-3-etoxibenzoico (1,8 g) en DCM (25 ml) se añadió DMF (0,1 ml) y cloruro de oxalilo (1,19 g). La mezcla se agitó a r.t. durante 1 h. El disolvente se eliminó a vacío, y el residuo se disolvió en DCM (25 ml). Se añadió 1-amino-2-metilpropan-2-ol (1,93 g), y la mezcla se agitó a r.t. durante 3 h. Se añadió acetato de etilo, y la mezcla se lavó con una disolución semisaturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio), y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 1,8 g del compuesto del título.

20 $^1\text{H-RMN}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1,06 (s, 6H), 1,34 (t, 3H), 3,21 (d, 2H), 4,14 (c, 2H), 4,51 (s, 1 H), 7,35 (dd, 1 H), 7,48 (d, 1 H), 7,62 (d, 1 H), 8,32 (t, 1 H).

Ejemplo Intermedio Int11.7

4-bromo-3-etoxi-*N*-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)benzamida

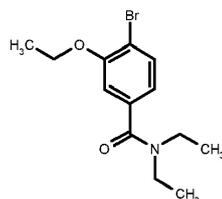


25 A una suspensión agitada de ácido 4-bromo-3-etoxibenzoico (1,7 g) en DCM (50 ml) se añadió DMF (0,5 ml) y cloruro de oxalilo (1,50 g). La mezcla se agitó a r.t. durante 1 h. El disolvente se eliminó a vacío, y el residuo se disolvió en THF (50 ml). Se añadió base de Hünig (3,6 ml) y 2-amino-2-metilpropan-1-ol (0,98 g), y la mezcla se agitó a r.t. durante 16 h. El disolvente se eliminó a vacío, se añadieron acetato de etilo y metanol (100:1), y la mezcla se lavó con una disolución semisaturada de bicarbonato de sodio y con una disolución saturada de cloruro de amonio. La fase orgánica se secó (sulfato de sodio), y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 1,66 g del compuesto del título.

30 $^1\text{H-RMN}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1,27 (s, 6H), 1,34 (t, 3H), 3,44 - 3,51 (m, 2H), 4,13 (c, 2H), 4,84 (t, 1 H), 7,29 (dd, 1 H), 7,39 (d, 1 H), 7,57 (s a 1 H), 7,59 (d, 1H).

Ejemplo Intermedio Int11.8

4-Bromo-3-etoxi-*N,N*-dietilbenzamida



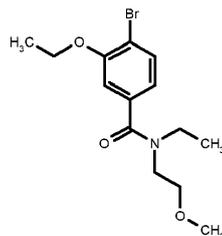
35 A una disolución agitada de ácido 4-bromo-3-etoxibenzoico (1,0 g) en THF (50 ml) se añadió base de Hünig (0,82 ml), dietilamina (0,50 ml) y HATU (1,83 g). La mezcla se agitó a r.t. durante 16 h. Se añadió una mezcla de acetato

de etilo y hexano (3:1), y la mezcla se lavó con una disolución semisaturada de bicarbonato de sodio y con una disolución saturada de cloruro de amonio. La fase orgánica se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio), y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 850 mg del compuesto del título.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CLOROFORMO-d): δ [ppm]= 0,98 - 1,34 (m, 6H), 1,47 (t, 3H), 3,10 - 3,67 (m, 4H), 4,11 (c, 2H), 6,80 (dd, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,54 (d, 1H).

Ejemplo Intermedio Int11.9

4-bromo-3-etoxi-*N*-etil-*N*-(2-metoxietil)benzamida

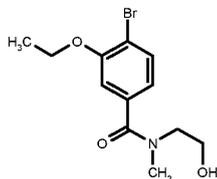


- 10 A una disolución agitada de ácido 4-bromo-3-etoxibenzoico (0,83 g) en THF (25 ml) se añadió base de Hünig (0,68 ml), 2-etoxi-*N*-etiletanamina (0,50 ml) y HATU (1,51 g). La mezcla se agitó a r.t. durante 16 h. Se añadió acetato de etilo, y la mezcla se lavó con una disolución semisaturada de bicarbonato de sodio y con una disolución saturada de cloruro de amonio. La fase orgánica se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio), y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en gel de sílice de fase amínica dio 870 mg del compuesto del título.

15 $^1\text{H-RMN}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 0,90 - 1,15 (m, 3H), 1,31 (t, 3H), 3,09 - 3,59 (m, 9H), 4,09 (c, 2H), 6,80 (d, 1 H), 7,02 (d a, 1 H), 7,57 (d, 1 H).

Ejemplo Intermedio Int11.10

4-bromo-3-etoxi-*N*-(2-hidroxietil)-*N*-metilbenzamida

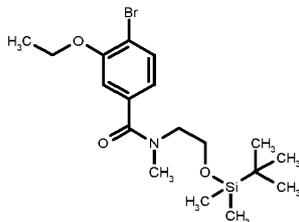


- 20 A una suspensión agitada de ácido 4-bromo-3-etoxibenzoico (1,5 g) en DCM (45 ml) se añadió DMF (0,1 ml) y cloruro de oxalilo (1,01 g). La mezcla se agitó a r.t. durante 1 h. El disolvente se eliminó a vacío, y el residuo se disolvió en DCM (25 ml). Se añadió 2-(metilamino)etanol (1,38 g), y la mezcla se agitó a r.t. durante 2 h. Se añadió acetato de etilo, y la mezcla se lavó con una disolución semisaturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio), y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en gel de sílice, seguida de la cromatografía en gel de sílice de fase amínica, dio 1,3 g del compuesto del título.

25 $^1\text{H-RMN}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1,32 (t, 3H), 2,82 - 2,98 (m, 3H), 3,15 - 3,63 (m, 4H), 4,02 - 4,14 (m, 2H), 4,71 - 4,84 (m, 1H), 6,85 (dd, 1H), 6,98 - 7,13 (m, 1 H), 7,51 - 7,63 (m, 1 H).

30 Ejemplo Intermedio Int11.11

4-bromo-*N*-(2-{{*tert*-butil(dimetil)silil}oxi}etil)-3-etoxi-*N*-metil-benzamida

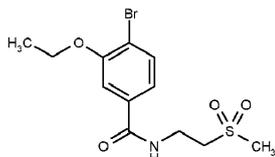


A una disolución agitada de Int10.10 (1,3 g) en THF (15 ml) se añadió base de Hünig (0,88 ml), imidazol (30 mg) y *tert*-butil(cloro)dimetilsilano (0,78 g). La mezcla se agitó a r.t. durante 16 h. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio), y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 1,45 g del compuesto del título.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= -0,13 - 0,11 (m, 6H), 0,81 (d, 9H), 1,31 (t, 3H), 2,92 (s, 3H), 3,29 - 3,82 (m, 4H), 4,08 (c, 2H), 6,75 - 6,90 (m, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,48 - 7,66 (m, 1H).

Ejemplo Intermedio Int11.12

4-bromo-3-etoxi-*N*-[2-(metilsulfonyl)etil]benzamida

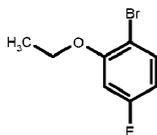


- 10 A una suspensión agitada de ácido 4-bromo-3-etoxibenzoico (1,1 g) en THF (53 ml) se añadió hidrócloruro de 2-(metilsulfonyl)etanamina (1,13 g), HATU (2,05 g), y DIEA (0,92 ml). La mezcla se agitó a r.t. durante 12 h. Se añadieron agua (350 ml) y disolución saturada de bicarbonato de sodio (350 ml). La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de sodio), y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 808 mg del compuesto del título.

- 15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,38 (t, 3H), 3,03 (s, 3H), 3,38 (t, 2H), 3,61 - 3,71 (m, 2H), 4,16 (c, 2H), 7,35 (dd, 1 H), 7,49 (d, 1 H), 7,69 (d, 1 H), 8,82 (t, 1H).

Ejemplo Intermedio Int11.13

1-bromo-2-etoxi-4-fluorobenceno

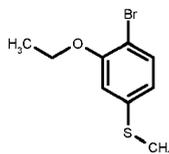


- 20 A una disolución agitada de 2-bromo-5-fluorofenol (5,0 g) en DMF (30 ml) se añadió carbonato de potasio (10,8 g) y yodoetano (6,12 g). La mezcla se agitó a r.t. durante 16 h. El disolvente se eliminó a vacío. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con una mezcla de acetato de etilo y hexano (3:1). La fase orgánica se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio), y el disolvente se eliminó a vacío, para dar 5,06 g del compuesto del título como un producto bruto, que se usó para la etapa siguiente sin purificación.

- 25 $^1\text{H-RMN}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,31 (t, 3H), 4,08 (c, 2H), 6,71 (td, 1H), 7,00 (dd, 1H), 7,55 (dd, 1H).

Ejemplo Intermedio Int11.14

1-bromo-2-etoxi-4-(metilsulfanil)benzoceno

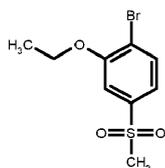


- 30 A una disolución agitada de 1-bromo-2-etoxi-4-fluorobenceno (2,0 g) en DMF (20 ml) se añadió metanotiolato de sodio (1,66 g). La mezcla se agitó durante 2 h a 65°C. La mezcla se enfrió hasta r.t., y se añadió yoduro de etilo (1,3 ml). La mezcla se agitó a r.t. durante 1 h. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio), y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 1,65 g del compuesto del título.

- 35 $^1\text{H-RMN}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,24 - 1,36 (m, 3H), 2,45 (s, 3H), 4,08 (c, 2H), 6,73 (dd, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,43 (d, 1H).

Ejemplo Intermedio Int11.15

1-bromo-2-etoxi-4-(metilsulfonyl)benzoceno

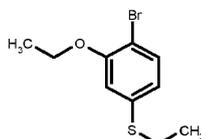


5 A una disolución agitada de Int11.14 (1,65 g) en cloroformo (65 ml) se añadió ácido 3-clorobenzenocarboperoxoico (mCPBA) (4,49 g). La mezcla se agitó a r.t. durante 16 h. Se añadió, con enfriamiento en un baño de hielo, una disolución semisaturada de bicarbonato de sodio y una disolución 0,2M de tiosulfato de sodio, la mezcla se agitó durante 30 minutos, y la mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio), y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 1,35 g del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1,35 (t, 3H), 3,22 (s, 3H), 4,20 (c, 2H), 7,37 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,84 (d, 1H).

10 Ejemplo Intermedio Int11.16

1-bromo-2-etoxi-4-(etilsulfanil)benzeno

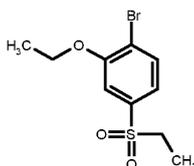


15 A una disolución agitada de 1-bromo-4-fluoro-2-etoxibenceno (2,0 g) en DMF (19 ml) se añadió etanotiolato de sodio (1,66 g). La mezcla se agitó a 65°C durante 2 h. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio), y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 2,02 g del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1,20 (t, 3H), 1,30 (t, 3H), 2,96 (c, 2H), 4,08 (c, 2H), 6,77 (dd, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,44 (d, 1H).

Ejemplo Intermedio Int11.17

20 1-bromo-2-etoxi-4-(etilsulfonil)benzeno

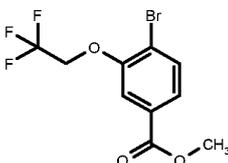


25 A una disolución agitada de Int11.16 (2,0 g) en cloroformo (75 ml) se añadió ácido 3-clorobenzenocarboperoxoico (mCPBA) (5,15 g). La mezcla se agitó a r.t. durante 2 h. Se añadió, con enfriamiento en un baño de hielo, una disolución semisaturada de bicarbonato de sodio y una disolución 0,2M de tiosulfato de sodio, la mezcla se agitó durante 30 minutos, y la mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio), y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 1,71 g del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1,07 (t, 3H), 1,35 (t, 3H), 3,31 (c, 2H), 4,20 (c, 2H), 7,33 (dd, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,85 (d, 1H).

30 Ejemplo Intermedio Int12.1

4-bromo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoato de metilo



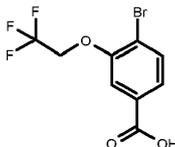
A una disolución agitada de 4-bromo-3-hidroxibenzoato de metilo (2,5 g) en acetonitrilo (0,5 ml) y DMF (10 ml) en un tubo de microondas se añadió carbonato de potasio (2,93 g) y 2,2,2- trifluorometanosulfonato de trifluoroetilo (2,79

g). La mezcla se calentó hasta 150°C en un horno de microondas durante 30 minutos. El disolvente se eliminó a vacío, se añadió acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua. La fase orgánica se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio), y el disolvente se eliminó a vacío. La recrystalización del residuo en etanol dio 1,2 g del compuesto del título. El licor madre se concentró a vacío y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice de fase amínica seguida de recrystalización en metanol y agua para dar 0,64 g más del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CLOROFORMO-d): δ [ppm]= 3,93 (s, 3H), 4,47 (c, 2H), 7,56 (d, 1 H), 7,58 - 7,70 (m, 2H).

Ejemplo Intermedio Int12.2

ácido 4-bromo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoico

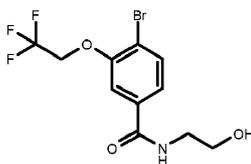


A una disolución agitada de Int12.1 (1,83 g) en THF (30 ml), metanol (10 ml) y agua (10 ml) se añadió una disolución 1M de hidróxido de litio en agua (18 ml). La mezcla se agitó a r.t. durante 1 h. Se añadió agua, y se añadió ácido clorhídrico 2N hasta que se alcanzó pH 4. El sólido precipitado se recogió mediante filtración, y se lavó con agua. El sólido se suspendió con tolueno y se concentró a vacío. La trituración del residuo con hexano dio 1,6 g del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 4,95 (c, 2H), 7,51 (dd, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 13,29 (s a, 1H).

Ejemplo Intermedio Int12.3

4-bromo-N-(2-hidroxietil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida

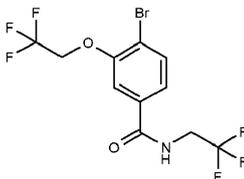


A una suspensión agitada de Int12.2 (1,53 g) en DCM (35 ml) se añadió DMF (0,4 ml) y cloruro de oxalilo (0,97 g). La mezcla se agitó a r.t. durante 1 h. El disolvente se eliminó a vacío, y el residuo se disolvió en THF (25 ml). Se añadió base de Hünig (2,7 ml) y 2-aminoetanol (0,47 g), y la mezcla se agitó a r.t. durante 16 h. El disolvente se eliminó a vacío, se añadió acetato de etilo, y la mezcla se lavó con una disolución semisaturada de bicarbonato de sodio y con una disolución saturada de cloruro de amonio. La fase orgánica se secó (sulfato de sodio), y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 1,50 g del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 3,24 - 3,35 (m, 2H), 3,42 - 3,52 (m, 2H), 4,73 (t, 1H), 4,89 (c, 2H), 7,44 (dd, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,50 (t, 1 H).

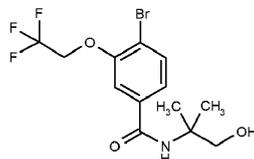
Ejemplo Intermedio Int12.4

4-bromo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida



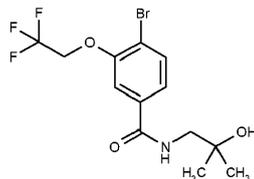
A una suspensión agitada de ácido 4-bromo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoico (2,0 g) en THF (100 ml) se añadió 2,2,2-trifluoroetilamina (0,99 g), HATU (3,05 g), y DIEA (1,03 ml). La mezcla se agitó a r.t. durante 12 h. Se añadieron agua (350 ml) y disolución saturada de bicarbonato de sodio (350 ml). La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de sodio), y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 2,42 g del compuesto del título como un sólido incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 4,13 (cd, 2H), 4,95 (c, 2H), 7,52 (dd, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 9,17 (t, 1H).

Ejemplo Intermedio Int12.54-bromo-*N*-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida

5 A una suspensión agitada de ácido 4-bromo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoico (1,8 g) en THF (70 ml) se añadió 1-amino-2-metilpropan-2-ol (0,85 g), HATU (2,75 g), y DIEA (1,23 ml). La mezcla se agitó a r.t. durante 12 h. Se añadieron agua (350 ml) y disolución saturada de bicarbonato de sodio (350 ml). La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de sodio), y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 1,97 g del compuesto del título.

10 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,31 (s, 6H), 3,52 (d, 2H), 4,88 (t, 1H), 4,94 (c, 2H), 7,43 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,70 (d, 1H).

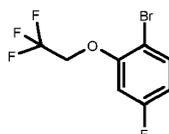
Ejemplo Intermedio Int12.64-bromo-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida

15 A una suspensión agitada de ácido 4-bromo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoico (1,8 g) en THF (70 ml) se añadió 2-amino-2-metilpropan-1-ol (0,85 g), HATU (2,75 g), y DIEA (1,23 ml). La mezcla se agitó a r.t. durante 12 h. Se añadieron agua (350 ml) y disolución saturada de bicarbonato de sodio (350 ml). La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de sodio), y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 2,2 g del compuesto del título.

20 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,10 (s, 6H), 3,26 (d, 2H), 4,56 (s, 1H), 4,95 (c, 2H), 7,49 (dd, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 8,36 (t, 1H).

Ejemplo Intermedio Int12.7

1-bromo-4-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)benceno

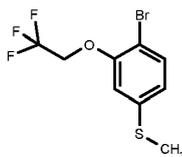


25 A una disolución agitada de 2-bromo-5-fluorofenol (1,5 g) en acetonitrilo (0,5 ml) y DMF (8,5 ml) en un tubo de microondas se añadió carbonato de potasio (2,1 g) y trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (2,37 g). La mezcla se calentó hasta 150°C en un horno de microondas durante 30 minutos. Se repitió la misma reacción en un segundo tubo de microondas. Ambas mezclas se combinaron. El disolvente se eliminó a vacío, se añadió acetato de etilo y hexano (1:1), y la mezcla se lavó con agua. La fase orgánica se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio), y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 4,0 g del compuesto del título.

30 $^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CLOROFORMO- d): δ [ppm]= 4,39 (c, 2H), 6,62 - 6,78 (m, 2H), 7,53 (dd, 1H).

Ejemplo Intermedio Int12.8

1-bromo-4-(metilsulfanil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)benceno

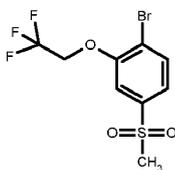


5 A una disolución agitada de Int12.7 (4,0 g) en DMF (15 ml) se añadió metanotiolato de sodio (1,0 g). La mezcla se agitó durante 2 h a 60°C. La mezcla se enfrió hasta r.t. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio), y el disolvente se eliminó a vacío para dar 3,8 g del compuesto del título bruto, que se usó para la etapa siguiente sin purificación.

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CLOROFORMO-d): δ [ppm]= 2,48 (s, 3H), 4,39 (c, 2H), 6,78 - 6,88 (m, 2H), 7,46 (d, 1 H).

Ejemplo Intermedio Int12.9

1-bromo-4-(metilsulfonil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzeno



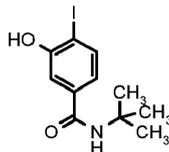
10 A una disolución agitada de Int12.8 (3,8 g) en cloroformo (100 ml) se añadió ácido 3-clorobenzenocarboperoxoico (mCPBA) (8,48 g). La mezcla se agitó a r.t. durante 16 h. Se añadió, con enfriamiento en un baño de hielo, una disolución semisaturada de bicarbonato de sodio y una disolución 0,2M de tiosulfato de sodio, la mezcla se agitó durante 30 minutos, y la mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con una disolución 0,2M de tiosulfato de sodio y una disolución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio), y el disolvente se eliminó a vacío.

15 La cromatografía en gel de sílice dio un sólido que se trituró con éter para dar 2,1 g del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (400MHz, CLOROFORMO-d): δ [ppm]= 3,06 (s, 3H), 4,50 (c, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,81 (d, 1H).

Ejemplo Intermedio Int13.1

N-terc-butil-3-hidroxi-4-yodobenzamida



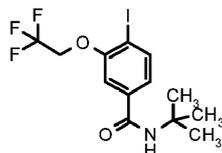
20 Se disolvió ácido 3-hidroxi-4-yodobenzoico (documento WO2006/18325) (3,00 g) en THF (50 ml) y se añadieron terc-butilamina (997 mg), *N*-etil-diisopropilamina (1,76 g), y HATU (5,18 g). La mezcla se agitó toda la noche a rt. Subsiguientemente, se diluyó con acetato de etilo (400 ml) y se lavó con disolución saturada acuosa de bicarbonato de sodio, con disolución de cloruro de amonio, con disolución tampón (pH 2), y con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: gradiente de ciclohexano/acetato de etilo 4:1 hasta 1:1) para producir 2,5 g (60% de rendimiento, 88% de pureza) del compuesto del título.

25

$^1\text{H-RMN}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1,35 (s, 9H), 7,00 (dd, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,68 - 7,72 (m, 2H), 10,49 (s a 1 H).

Ejemplo Intermedio Int13.2

N-terc-butil-4-yodo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida



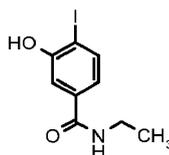
30 Se disolvió *N*-terc-butil-3-hidroxi-4-yodobenzamida (Int13.1) (1,20 g) en DMF (7,8 ml) y acetonitrilo (0,3 ml), y se añadieron carbonato de potasio (1,04 g) y trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (916 mg). La mezcla se calentó durante 30 min. en un horno de microondas hasta 150°C. Subsiguientemente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron tres veces

con disolución acuosa de cloruro de amonio, después con disolución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y con salmuera. Se secaron sobre sulfato de sodio, y el disolvente se evaporó para producir 1,43 g (93%) del compuesto del título como cristales blancos.

5 $^1\text{H-RMN}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1,38 (s, 9H), 4,91 (c, 2H), 7,28 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,78 (s a 1H), 7,87 (d, 1H).

Ejemplo Intermedio Int14.1

N-etil-3-hidroxi-4-yodobenzamida

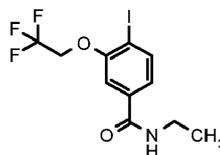


10 Se disolvió ácido 3-hidroxi-4-yodobenzoico (documento WO2006/18325) (3,00 g) en THF (50 ml) y se añadieron etilamina (disolución 2M en THF, 6,8 ml), *N*-etil-diisopropilamina (1,76 g), y HATU (5,18 g). La mezcla se agitó toda la noche a rt. Subsiguientemente, se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con disolución acuosa $\frac{1}{2}$ sat. de cloruro de amonio, con disolución saturada acuosa de bicarbonato de sodio, y con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y el disolvente se evaporó. El residuo se trituró con DCM, y el precipitado se recogió mediante filtración con succión para producir 1,67 g (49% de rendimiento) del compuesto del título.

15 $^1\text{H-RMN}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1,10 (t, 3H), 3,20 - 3,28 (m, 2H), 7,04 (dd, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 8,42 (t, 1H), 10,52 (s a 1H).

Ejemplo Intermedio Int14.2

N-etil-4-yodo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida

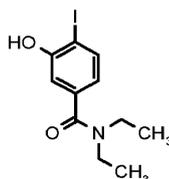


20 Se disolvió *N*-etil-3-hidroxi-4-yodobenzamida (Int14.1) (1,00 g) en DMF (7,1 ml) y acetonitrilo (0,29 ml), y se añadieron carbonato de potasio (950 mg) y trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (837 mg). La mezcla se calentó durante 30 min. en un horno de microondas hasta 150°C. Subsiguientemente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron tres veces con disolución acuosa de cloruro de amonio, después con disolución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y el disolvente se evaporó para producir 1,25 g (98%) del compuesto del título.

25 $^1\text{H-RMN}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1,13 (t, 3H), 3,25 - 3,33 (m, 2H), 4,89 (c, 2H), 7,30 (dd, 1 H), 7,51 (d, 1 H), 7,91 (d, 1 H), 8,51 (t, 1 H).

Ejemplo Intermedio Int15.1

30 *N,N*-dietil-3-hidroxi-4-yodobenzamida

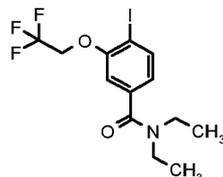


35 Se disolvió ácido 3-hidroxi-4-yodobenzoico (documento WO2006/18325) (10,0 g) en una mezcla de DCM (75 ml) y DMF (50 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió cloruro de oxalilo (7,21 g), y la mezcla se agitó durante 10 min. Subsiguientemente, se añadió dietilamina (6,93 g), y la mezcla se calentó hasta r.t. y se agitó durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó entonces con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con disolución tampón acuosa (pH 2), con disolución sat. de bicarbonato de sodio, y con salmuera, después se secaron sobre sulfato de sodio, y el disolvente se evaporó. El compuesto del título (8,40 g, 66%) se obtuvo como un aceite.

$^1\text{H-RMN}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,07 (s a 6H), 3,16 (s a 2H), 3,39 (s a 2H), 6,55 (dd, 1 H), 6,80 (d, 1 H), 7,71 (d, 1 H), 10,56 (s a 1 H).

Ejemplo Intermedio Int15.2

N,N-dietil-4-yodo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida



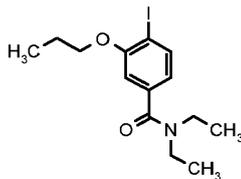
5

Se disolvió *N,N*-dietil-3-hidroxi-4-yodobenzamida (Int15.1) (1,00 g) en DMF (6,5 ml) y acetonitrilo (0,26 ml), y se añadieron carbonato de potasio (866 mg) y trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (764 mg). La mezcla se calentó durante 30 min. en un horno de microondas hasta 150°C. Subsiguientemente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron tres veces con disolución acuosa de cloruro de amonio, después con disolución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y con salmuera. Se secaron sobre sulfato de sodio, y el disolvente se evaporó para producir 1,25 g (99%) del compuesto del título como un aceite. $^1\text{H-RMN}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0,99 - 1,18 (m, 6H), 3,11 - 3,22 (m, 2H), 3,36 - 3,47 (m, 2H), 4,89 (c, 2H), 6,79 (dd, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,86 (d, 1H).

10

Ejemplo Intermedio Int15.3

15 *N,N*-dietil-4-yodo-3-propoxibenzamida



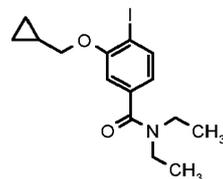
20

Se disolvió *N,N*-dietil-3-hidroxi-4-yodobenzamida (Int15.1) (630 mg) en DMF (4,2 ml) y acetonitrilo (0,17 ml), y se añadieron carbonato de potasio (546 mg) y 1-yodopropano (352 mg). La mezcla se calentó durante 30 min. en un horno de microondas hasta 150°C. Subsiguientemente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron tres veces con disolución acuosa de cloruro de amonio, después con disolución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y con salmuera. Se secaron sobre sulfato de sodio, y el disolvente se evaporó para producir 670 mg (94%) del compuesto del título como un aceite.

$^1\text{H-RMN}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,00 - 1,18 (m, 6H), 1,03 (t, 3H), 1,69 - 1,80 (m, 2H), 3,10 - 3,25 (m, 2H), 3,35 - 3,47 (m, 2H), 4,02 (t, 2H), 6,69 (dd, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,80 (d, 1H).

Ejemplo Intermedio Int15.4

3-(ciclopropilmetoxi)-*N,N*-dietil-4-yodobenzamida

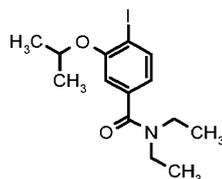


30

Se disolvió *N,N*-dietil-3-hidroxi-4-yodobenzamida (Int15.1) (618 mg) en DMF (2,7 ml) y acetonitrilo (0,1 ml), y se añadieron carbonato de potasio (535 mg) y 1-(bromometil)ciclopropano (275 g). La mezcla se calentó durante 30 min. en un horno de microondas hasta 150°C. Subsiguientemente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron tres veces con disolución acuosa de cloruro de amonio, después con disolución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y con salmuera. Se secaron sobre sulfato de sodio, y el disolvente se evaporó para producir 498 mg (63%) del compuesto del título como un aceite.

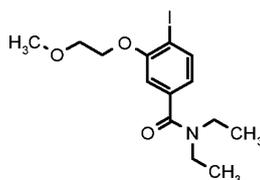
35

$^1\text{H-RMN}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0,34 - 0,40 (m, 2H), 0,54 - 0,60 (m, 2H), 0,99 - 1,08 (m, 3H), 1,09 - 1,16 (m, 3H), 1,17 - 1,28 (m, 1H), 3,09 - 3,23 (m, 2H), 3,35 - 3,45 (m, 2H), 3,94 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,80 (d, 1H).

Ejemplo Intermedio Int15.5*N,N*-dietil-4-yodo-3-isopropoxibenzamida

5 Se disolvió *N,N*-dietil-3-hidroxi-4-yodobenzamida (Int15.1) (400 mg) en DMF (2,7 ml) y acetonitrilo (0,10 ml), y se añadieron carbonato de potasio (346 mg) y 2-yodopropano (224 mg). La mezcla se calentó durante 30 min. en un horno de microondas hasta 150°C. Subsiguientemente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron tres veces con disolución acuosa de cloruro de amonio, después con disolución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y con salmuera. Se secaron sobre sulfato de sodio, y el disolvente se evaporó para producir 425 mg (92%) del compuesto del título como un aceite.

10 ¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,00 - 1,18 (m, 6H), 1,29 (d, 6H), 3,11 - 3,25 (m, 2H), 3,34 - 3,47 (m, 2H), 4,72 (spt, 1 H), 6,67 (dd, 1 H), 6,94 (d, 1 H), 7,80 (d, 1H).

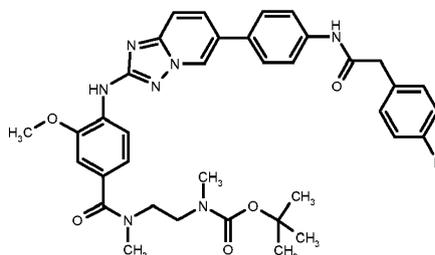
Ejemplo Intermedio Int15.6*N,N*-dietil-4-yodo-3-(2-metoxietoxi)benzamida

15 Se disolvió *N,N*-dietil-3-hidroxi-4-yodobenzamida (Int15.1) (423 mg) en DMF (2,8 ml) y acetonitrilo (0,11 ml), y se añadieron carbonato de potasio (266 mg) y 1-bromo-2-metoxietano (193 mg). La mezcla se calentó durante 30 min. en un horno de microondas hasta 150°C. Después, se añadió más 1-bromo-2-metoxietano (193 mg), y la mezcla se calentó durante otros 30 min. Subsiguientemente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron tres veces con disolución acuosa de cloruro de amonio, después con disolución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y con salmuera. Se secaron sobre sulfato de sodio, y el disolvente se evaporó para producir 470 mg (94%) del compuesto del título como un aceite.

20 ¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0,98 - 1,19 (m, 6H), 3,10 - 3,24 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,36 - 3,47 (m, 2H), 3,68 - 3,71 (m, 2H), 4,17 - 4,20 (m, 2H), 6,70 (dd, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,81 (d, 1H).

Ejemplo Intermedio Int16.1

25 {2-[(4-{[6-(4-{[(4-fluorofenil)acetil]amino}fenil)]1,2,4-triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino}-3-metoxibenzoil)(metil)amino]etil}metilcarbamato de *terc*-butilo

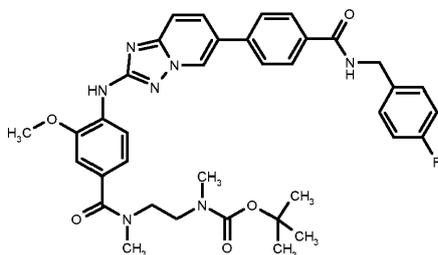


30 Comenzando con el Intermedio Int3.4 y {2-[(4-bromo-3-metoxibenzoil)(metil)amino]etil}metilcarbamato de *terc*-butilo (Int10.9), el Ejemplo Intermedio Int16.1 se preparó de forma análoga al procedimiento para la preparación del Ejemplo 11.2.

¹H-RMN (500MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,34 - 1,43 (m, 9H), 2,71 (s a, 3H), 3,00 (s, 3H), 3,34 - 3,43 (m, 2H), 3,54 (t, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 6,97 - 7,04 (m, 2H), 7,09 - 7,16 (m, 2H), 7,38 (dd, 2H), 7,62 (dd, 1 H), 7,71 (s, 4H), 7,86 - 7,95 (m, 2H), 8,30 (d, 1H), 9,00 (d, 1H), 10,03 (s, 1H).

Ejemplo Intermedio Int16.2

{2-[[4-[(6-[[4-[(4-fluorobencil)carbamoil]fenil][1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-2-il)amino]-3-metoxibenzoil](metil)amino]etil]metilcarbamato de *terc*-butilo

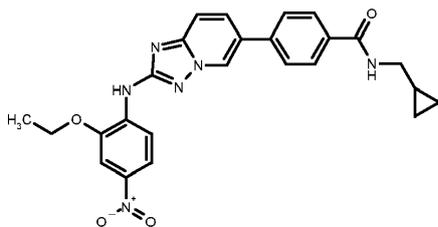


- 5 Comenzando con el Intermedio Int5.2 y {2-[[4-[(6-[[4-[(4-bromo-3-metoxibenzoil](metil)amino]etil]metilcarbamato de *terc*-butilo (Int10.9), el Ejemplo Intermedio Int16.2 se preparó de forma análoga al procedimiento para la preparación del Ejemplo 2.5.

¹H-RMN (500MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,32 - 1,43 (m, 9H), 2,72 (s a, 3H), 3,00 (s, 3H), 3,34 - 3,42 (m, 2H), 3,54 (t, 2H), 3,94 (s, 3H), 4,50 (d, 2H), 6,97 - 7,05 (m, 2H), 7,08 - 7,16 (m, 2H), 7,35 - 7,43 (m, 2H), 7,66 (dd, 1 H), 7,85 - 7,92 (m, 2H), 7,94 - 8,04 (m, 4H), 8,30 (d, 1 H), 8,87 (t, 1 H), 9,15 (d, 1 H).

10 Ejemplo Intermedio Int16.3

N-(ciclopropilmetil)-4-{2-[[2-(2-etoxi-4-nitrofenil)amino][1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-6-il]benzamida

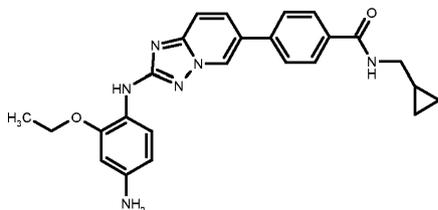


- 15 A una suspensión agitada de Int5.4 (103 mg) en tolueno (3,0 ml) y NMP (0,3 ml) en un tubo cerrado herméticamente se añadió 1-bromo-2-etoxi-4-nitrobenzene (124 mg), aducto de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II)-metil-*terc*-butiléter (28 mg), X-Phos (16 mg), y *terc*-butóxido de sodio (161 mg). El matraz se desgasificó dos veces y se volvió a llenar con argón. La mezcla se calentó hasta 130°C con un baño de aceite durante 2 h. Se añadió agua, y la mezcla de reacción se extrajo con una mezcla de DCM y metanol (100:1). La fase orgánica se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio), y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 150 mg del compuesto del título.

- 20 ¹H-RMN (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0,11 - 0,28 (m, 2H), 0,33 - 0,47 (m, 2H), 0,93 - 1,10 (m, 1 H), 1,44 (t, 3H), 3,14 (t, 2H), 4,25 (c, 2H), 7,74 (dd, 2H), 7,85 - 8,00 (m, 5H), 8,05 (dd, 1 H), 8,50 (d, 1 H), 8,63 (t, 1 H), 8,94 (s, 1 H), 9,29 (s, 1 H).

Ejemplo Intermedio Int16.4

4-{2-[[4-amino-2-etoxifenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il]-*N*-(ciclopropilmetil)benzamida

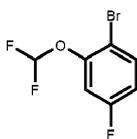


- 25 A una disolución agitada de Int16.3 (210 mg) en etanol (100 ml) y DCM (60 ml) se añadió níquel Raney (3,0 mg), y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a r.t. durante 20 h. Los catalizadores se eliminaron mediante filtración, y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en gel de sílice de fase amínica dio 31 mg del compuesto del título.

- 30 MW: 442,52; MS (ESI) encontrado: [M+1] 443.

Ejemplo Intermedio Int17.1

1-Bromo-2-(difluorometoxi)-4-fluorobenceno



5 A una disolución agitada de 2-bromo-5-fluorofenol (21,0 g) en DMF (600 ml) se añadió carbonato de cesio (107,5 g), clorodifluoroacetato de sodio (52,3 g) y agua (29,4 ml). La mezcla se agitó a 100°C durante 2 h. La mezcla se filtró, y la disolución resultante se extrajo con pentano (4 x 400 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio), y el disolvente se eliminó a vacío, para dar 7,14 g del compuesto del título como un producto bruto. La cromatografía en gel de sílice produjo 3,2 g del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 7,10 - 7,16 (m, 1 H), 7,34 (t, 1 H), 7,33 - 7,36 (m, 1H), 7,79 (dd, 1H).

Ejemplo Intermedio Int17.2

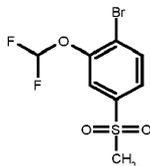
10 1-bromo-2-(difluorometoxi)-4-(metilsulfanil)benzeno



15 A una disolución agitada de Int17.1 (1,0 g) en DMF (9,5 ml) se añadió metanotiolato de sodio (460 mg). La mezcla se agitó durante 1 h a 60°C. La mezcla se enfrió hasta r.t., se añadió agua (150 ml), y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio), y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 850 mg del compuesto del título.

Ejemplo Intermedio Int17.3

1-bromo-2-(difluorometoxi)-4-(metilsulfonil)benzeno

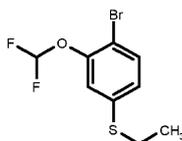


20 A una disolución agitada de Int17.2 (812 mg) en DCM (10 ml) se añadió ácido 3-clorobenzenocarboperoxiico (*m*CPBA) (2,23 g) a 0°C. La mezcla se agitó a r.t. durante 2 h. Subsiguientemente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml), se lavó dos veces con disolución acuosa de sulfito de sodio (10%), y con disolución de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se secó (sulfato de sodio), y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 633 mg del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,29 (s, 3H), 7,46 (t, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,81 (d, 1H), 8,06 (d, 1H).

25 Ejemplo Intermedio Int17.4

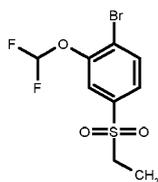
1-bromo-2-(difluorometoxi)-4-(etilsulfanil)benzeno



30 A una disolución agitada de Int17.1 (500 mg) en DMF (4,75 ml) se añadió etanotiolato de sodio (276 mg). La mezcla se agitó durante 1 h a 60°C. La mezcla se enfrió hasta r.t., se añadió agua (150 ml), y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio), y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 302 mg del compuesto del título.

Ejemplo Intermedio Int17.5

1-bromo-2-(difluorometoxi)-4-(etilsulfonil)benzeno

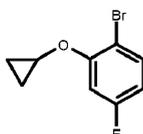


5 A una disolución agitada de Int17.4 (285 mg) en DCM (2,8 ml) se añadió ácido 3-clorobenzenocarboperoxoico (*m*CPBA) (625 g) a 0°C. La mezcla se agitó a r.t. durante 2 h. Subsiguientemente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml), se lavó dos veces con disolución acuosa de sulfito de sodio (10%), y con disolución de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se secó (sulfato de sodio), y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 275 mg del compuesto del título.

¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,12 (t, 3H), 3,38 (c, 2H), 7,26 - 7,66 (m, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,07 (d, 1H).

Ejemplo Intermedio Int18.1

10 1-bromo-2-(ciclopropiloxi)-4-fluorobenceno

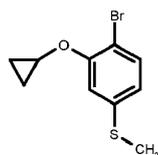


15 A una disolución agitada de 2-bromo-5-fluorofenol (1,0 g) en DMF (15 ml) en un tubo de microondas se añadió carbonato de cesio (5,0 g), yoduro de potasio (130 mg) y bromociclopropano (1,82 g). La mezcla se calentó en un horno de microondas hasta 180°C durante 1 h, hasta 200°C durante 1 h y hasta 220°C durante 1 h. Se añadió acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua. La fase orgánica se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio), y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 1,14 g del compuesto del título.

¹H-RMN (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0,62 - 0,88 (m, 4H), 3,90 - 4,00 (m, 1H), 6,77 (td, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,48 - 7,63 (m, 1H).

20 Ejemplo Intermedio Int18.2

1-bromo-2-(ciclopropiloxi)-4-(metilsulfanil)benceno

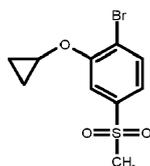


25 A una disolución agitada de Int18.1 (1,4 g) en DMF (12 ml) se añadió metanotiolato de sodio (546 mg). La mezcla se calentó durante 2 h a 90°C. La mezcla se enfrió hasta r.t., se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio), y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 1,17 g del compuesto del título.

¹H-RMN (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0,59 - 0,85 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 3,95 (tt, 1H), 6,77 (dd, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,43 (d, 1H).

Ejemplo Intermedio Int18.3

30 1-bromo-2-(ciclopropiloxi)-4-(metilsulfonil)benceno

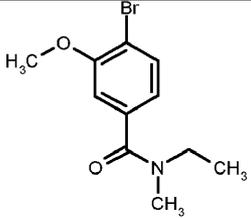
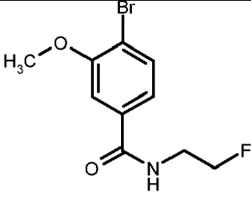
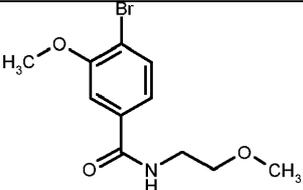
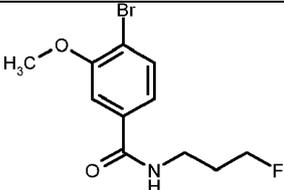
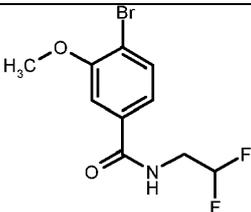
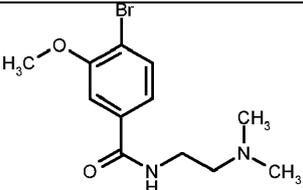


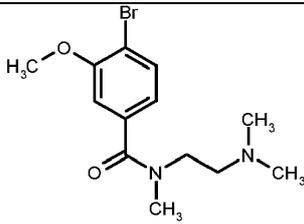
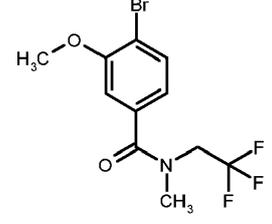
A una disolución agitada de Int18.2 (1,15 g) en cloroformo (45 ml) se añadió ácido 3-clorobenzenocarboperoxoico (*m*CPBA) (2,98 g). La mezcla se agitó a r.t. durante 2 h. Con enfriamiento en un baño de hielo, se añadió una disolución semisaturada de bicarbonato de sodio y una disolución 0,2M de tiosulfato de sodio, la mezcla se agitó

durante 30 minutos, y la mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio), y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 0,91 g del compuesto del título.

5 $^1\text{H-RMN}$ (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0,66 - 0,93 (m, 4H), 3,23 (s, 3H), 4,09 (tt, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,84 (d, 1H).

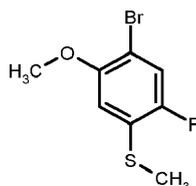
Comenzando con el Int10.2, los siguientes intermedios se prepararon de forma análoga a los procedimientos descritos anteriormente.

Intermedio	Estructura	Nombre
Int10.14		4-bromo- <i>N</i> -etil-3-metoxi- <i>N</i> -metilbenzamida
Int10.15		4-bromo- <i>N</i> -(2-fluoroetil)-3-metoxibenzamida
Int10.16		4-bromo-3-metoxi- <i>N</i> -(2-metoxietil)benzamida
Int10.17		4-bromo- <i>N</i> -(3-fluoropropil)-3-metoxibenzamida
Int10.18		4-bromo- <i>N</i> -(2,2-difluoroetil)-3-metoxibenzamida
Int10.19		4-bromo- <i>N</i> -[2-(dimetilamino)etil]-3-metoxibenzamida

Intermedio	Estructura	Nombre
Int10.20		4-bromo-N-[2-(dimetilamino)etil]-3-metoxi-N-metilbenzamida
Int10.21		4-bromo-3-metoxi-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida

Ejemplo Intermedio Int10.22.01

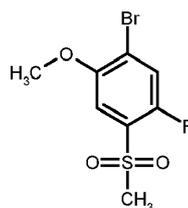
1-bromo-5-fluoro-2-metoxi-4-(metilsulfanil)benzeno



- 5 A una disolución agitada de metanotiolato de sodio (0,47 g) en DMF (15 ml) a 0°C se añadió 1-bromo-4,5-difluoro-2-metoxibenceno (1,5 g). La mezcla se agitó a r.t. durante 2 h. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio), y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 1,46 g del compuesto del título.

Ejemplo Intermedio Int10.22.02

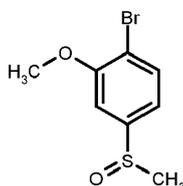
10 1-bromo-5-fluoro-2-metoxi-4-(metilsulfonil)benzeno



- 15 A una disolución agitada de Int10.22.01 (485 mg) en cloroformo (10 ml) a 0°C se añadió ácido 3-clorobenzenocarboperoxiico (*m*CPBA) (1,30 g). La mezcla se agitó a r.t. durante 16 h. La mezcla se enfrió hasta 0°C, y se añadió una disolución semisaturada de bicarbonato de sodio y una disolución de sulfurotiato disódico, la mezcla se agitó durante 30 minutos a r.t., y la mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio), y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 311 mg del compuesto del título.

Ejemplo Intermedio Int10.23

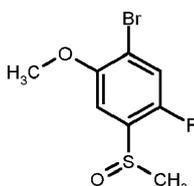
1-bromo-2-metoxi-4-(metilsulfonil)benzeno



5 A una disolución agitada de Int10.10 (4,30 g) en DCM (150 ml) se añadió ácido 3-clorobenzenocarboperoxoico (*m*CPBA) (4,13 g; pureza: 77% p/p) a 0°C. La mezcla se agitó a r.t. durante 1 h. Se añadió una disolución semisaturada de bicarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio), y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 2,43 g del compuesto del título.

Ejemplo Intermedio Int10.24

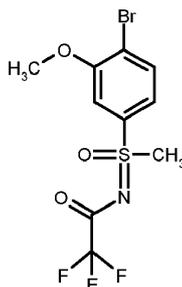
1-bromo-5-fluoro-2-metoxi-4-(metilsulfinil)benceno



10 A una disolución agitada de Int10.22.01 (1,45 g) en cloroformo (60 ml) se añadió ácido 3-clorobenzenocarboperoxoico (*m*CPBA) (1,29 g; pureza: 77% p/p) a 0°C. La mezcla se agitó a r.t. durante 1 h. La mezcla se enfrió hasta 0°C, y se añadió una disolución semisaturada de bicarbonato de sodio y una disolución de sulfurotoato disódico, la mezcla se agitó durante 30 minutos a r.t., y la mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio), y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 950 mg del compuesto del título.

15 Ejemplo Intermedio Int10.25.01

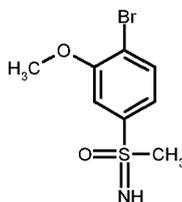
N-[(4-bromo-3-metoxifenil)(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]-2,2,2-trifluoroacetamida



20 A una disolución agitada de Int10.23 (1,6 g) en DCM (80 ml) se añadió 2,2,2-trifluoroacetamida (1,60 g), yoduro de magnesio (1,14 g) y diacetoxi(fenil)-λ³-yodano (3,41 g), y el matraz se desgasificó dos veces y se volvió a llenar con argón. La mezcla se agitó durante 5 minutos a r.t. Se añadió dímero de acetato de rodio(II) (142 mg) y la mezcla se agitó a r.t. durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celita, y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 1,97 g del compuesto del título.

Ejemplo Intermedio Int10.25.02

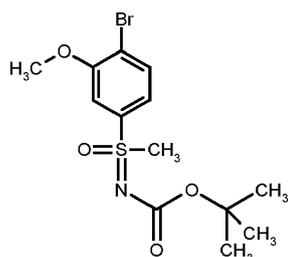
1-bromo-2-metoxi-4-(*S*-metilsulfonimidoil)benceno



25 A una disolución agitada de Int10.25.01 (1,95 g) en metanol (50 ml) se añadió carbonato de potasio (1,50 g), y la mezcla se agitó a r.t. durante 30 minutos. Se añadió agua, y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó (sulfato de sodio), y el disolvente se eliminó a vacío para dar 1,36 g del compuesto del título que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

30 Ejemplo Intermedio Int10.25.03

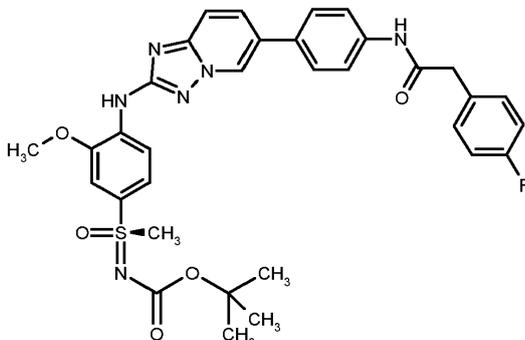
[(4-bromo-3-metoxifenil)(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]-carbamato de *terc*-butilo



5 A una suspensión agitada de Int10.25.02 (850 mg) en THF (25 ml) se añadió hidruro de sodio (60% p/p en aceite; 193 mg) a 0°C, y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (1,40 g), y la mezcla se agitó a r.t. durante 16 horas. Se añadió una disolución semisaturada de bicarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio), y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en gel de sílice de fase amínica dio 890 mg del compuesto del título.

Ejemplo Intermedio Int10.25.04

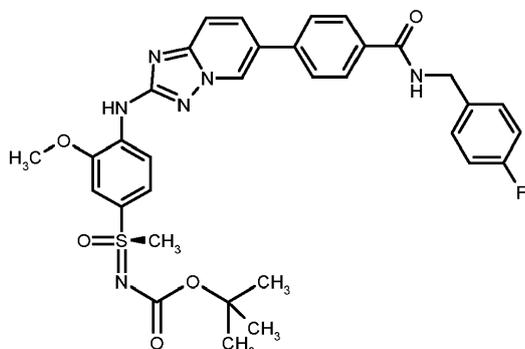
10 [(4-[[6-(4-[[4-(4-fluorofenil)acetil]amino)fenil][1,2,4]triazolo-[1,5-*a*]piridin-2-il]amino]-3-metoxifenil)(metil)oxido-λ6-sulfaniliden]carbamato de *tert*-butilo



15 A una suspensión agitada de Int3.4 (350 mg) en tolueno (10 ml) y NMP (5 ml) se añadió Int10.25.03 (529 mg), aducto de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II) metil-*tert*-butiléter (80 mg) y X-Phos (47 mg), y el matraz se desgasificó dos veces y se volvió a llenar con argón. La mezcla se agitó durante 5 minutos a r.t. Se añadió fosfato de potasio en polvo (1,03 g), y el matraz se desgasificó dos veces y se volvió a llenar con argón. La mezcla se calentó hasta reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una columna en gel de sílice de fase amínica, y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en gel de sílice de fase amínica dio un sólido que se trituró con etanol para dar 438 mg del compuesto del título.

Ejemplo Intermedio Int10.25.05

20 [(4-[[6-(4-[[4-(4-fluorobencil)carbamoil]fenil][1,2,4]triazolo-[1,5-*a*]piridin-2-il]amino]-3-metoxifenil)(metil)oxido-λ6-sulfaniliden]carbamato de *tert*-butilo

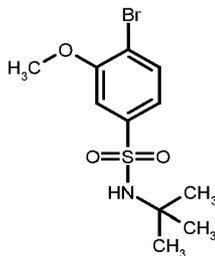


25 A una suspensión agitada de Int5.2 (100 mg) en tolueno (3 ml) y NMP (1,5 ml) se añadió Int10.25.03 (151 mg), aducto de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II) metil-*tert*-butiléter (23 mg) y X-Phos (13 mg), y el matraz se desgasificó dos veces y se volvió a llenar con argón. La mezcla se agitó durante 5 minutos a r.t. Se añadió fosfato de potasio en polvo (293 mg), y el matraz se desgasificó dos veces y se volvió a llenar con argón. La mezcla se calentó hasta reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de

una columna en gel de sílice de fase amínica, y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en gel de sílice de fase amínica dio un sólido que se trituroó con etanol para dar 153 mg del compuesto del título.

Ejemplo Intermedio Int10.26

4-bromo-*N-terc*-butil-3-metoxibencenosulfonamida



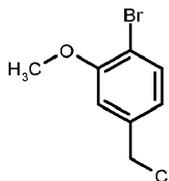
5

A una disolución agitada de cloruro de 4-bromo-3-metoxibencenosulfonilo (350 mg) en DMF (4,6 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,18 ml) y *terc*-butilamina (0,26 ml). La mezcla se agitó durante 16 h. Tras evaporar la mezcla de reacción, el residuo resultante se repartió entre agua (50 ml) y acetato de etilo (30 ml). La fase orgánica se separó, se secó (sulfato de sodio), y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en gel de sílice produjo 315 mg del compuesto del título.

10

Ejemplo Intermedio Int10.27.01

1-bromo-4-(clorometil)-2-metoxibenceno

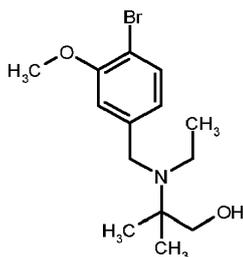


15

A una disolución agitada de (4-bromo-3-metoxifenil)metanol (660 mg) en DCM (20 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (1,59 ml) y cloruro de metanosulfonilo (0,36 ml), y la mezcla se agitó a r.t. durante 16 h. Se añadió una disolución semisaturada de bicarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio), y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 700 mg del compuesto del título.

Ejemplo Intermedio Int10.27.02

20 2-[(4-bromo-3-metoxibencil)(etil)amino]-2-metilpropan-1-ol

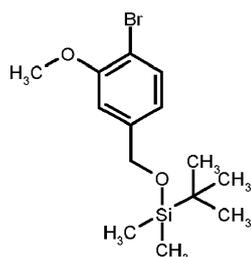


25

A una disolución agitada de Int10.27.01 (700 mg) en DMF (17 ml) se añadió carbonato de potasio (1,23 g), yoduro de potasio (50 mg) e hidrocloreuro de 2-(etilamino)-2-metilpropan-1-ol (0,69 g). La mezcla se agitó a 60°C durante 30 minutos y a r.t. durante 60 h. El disolvente se eliminó a vacío. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con DCM y metanol (mezcla 100:1). La fase orgánica se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio), y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 900 mg del compuesto del título.

Ejemplo Intermedio Int10.28.01

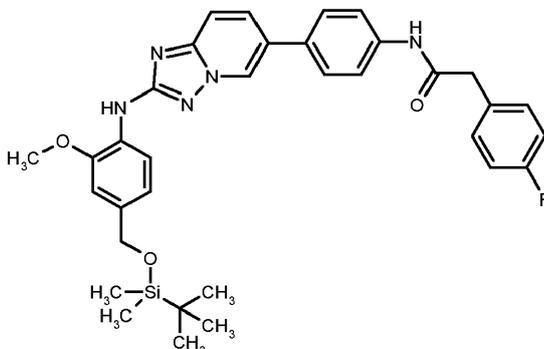
[(4-bromo-3-metoxibencil)oxi](*terc*-butil)dimetilsilano



5 A una disolución agitada de (4-bromo-3-metoxifenil)metanol (1,8 g) en THF (25 ml), se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (1,7 ml), imidazol (56 mg) y *tert*-butil(cloro)difenilsilano (1,5 g). La mezcla se agitó a r.t. durante 3 h. Se añadió una disolución semisaturada de bicarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y hexano (mezcla 1:1). La fase orgánica se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio), y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 2,7 g del compuesto del título.

Ejemplo Intermedio Int10.28.02

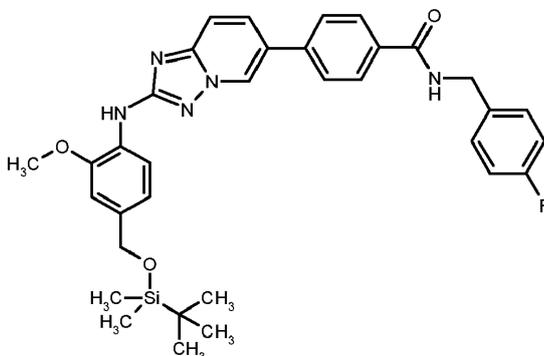
N-[4-(2-{[4-({*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-2-metoxifenil}-amino)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)-acetamida



10 A una suspensión agitada de Int3.4 (100 mg) en tolueno (4 ml) y NMP (1 ml) se añadió Int10.28.01 (183 mg), aducto de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II) metil-*tert*-butiléter (23 mg), X-Phos (13 mg) y fosfato de potasio en polvo (293 mg), y el matraz se desgasificó dos veces y se volvió a llenar con argón. La mezcla se calentó hasta reflujo durante 2 h. El disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en gel de sílice dio el compuesto del título como producto bruto (100 mg), que se usó para la etapa siguiente (desprotección) sin purificación.

Ejemplo Intermedio Int10.28.03

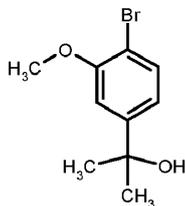
4-(2-{[4-({*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-2-metoxifenil}amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-*N*-(4-fluorobencil)benzamida



20 A una suspensión agitada de Int5.2 (100 mg) en tolueno (4 ml) y NMP (1 ml) se añadió Int10.28.01 (183 mg), aducto de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II) metil-*tert*-butiléter (23 mg), X-Phos (13 mg) y fosfato de potasio en polvo (293 mg), y el matraz se desgasificó dos veces y se volvió a llenar con argón. La mezcla se calentó hasta reflujo durante 2 h. El disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en gel de sílice dio el compuesto del título como producto bruto (120 mg) que se usó para la etapa siguiente (desprotección) sin purificación.

Ejemplo Intermedio Int10.29

2-(4-bromo-3-metoxifenil)propan-2-ol



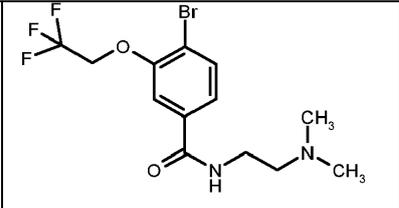
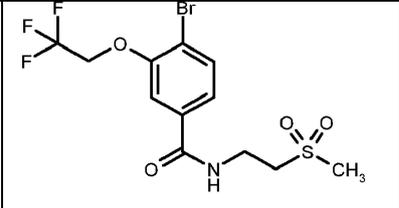
5 A una disolución agitada de Int10.1 (5,3 g) en THF (250 ml) se añadió bromuro de metilmagnesio (21,5 ml; c = 3,0 M) a r.t., y la mezcla se calentó hasta reflujo durante 1 h. Se añadió una disolución semisaturada acuosa de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio), y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 3,09 g del compuesto del título.

10 Comenzando con el Int11.2, los siguientes intermedios se prepararon de forma análoga a los procedimientos descritos anteriormente.

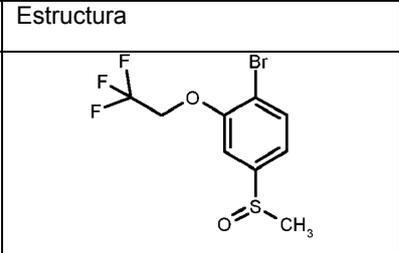
Intermedio	Estructura	Nombre
Int11.18		4-bromo-3-etoxi- <i>N</i> -etil- <i>N</i> -metilbenzamida
Int11.19		4-bromo-3-etoxi- <i>N</i> -(2-fluoroetil)benzamida
Int11.20		4-bromo- <i>N</i> -[2-(dimetilamino)etil]-3-etoxibenzamida

Comenzando con el Int12.2, los siguientes intermedios se prepararon de forma análoga a los procedimientos descritos anteriormente.

Intermedio	Estructura	Nombre
Int 12.10		4-bromo- <i>N</i> -(2-fluoroetil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida

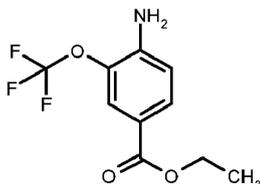
Int12.11		4-bromo-N-[2-(dimetilamino)etil]-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-benzamida
Int12.12		4-bromo-N-[2-(metilsulfonyl)etil]-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-benzamida

Comenzando con el Int12.8 el siguiente intermedio se preparó de forma análoga a los procedimientos descritos anteriormente.

Intermedio	Estructura	Nombre
Int12.13		4-bromo-3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)fenil metil sulfóxido

5 Ejemplo Intermedio Int15.07.01

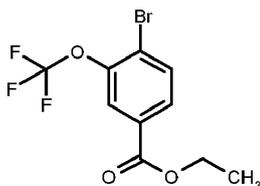
4-amino-3-(trifluorometoxi)benzoato de etilo



10 A una disolución agitada de ácido 4-amino-3-(trifluorometoxi)benzoico (5,0 g) en etanol (100 ml) se añadió cloruro de tionilo (2,47 ml) a 0°C. La mezcla se calentó hasta reflujo durante 3 h. El disolvente se eliminó a vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo, y la mezcla se lavó con una disolución semisaturada de bicarbonato de sodio y con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio), y el disolvente se eliminó a vacío, para dar 4,81 g del compuesto del título, que se usó para la etapa siguiente sin purificación.

Ejemplo Intermedio Int15.07.02

4-bromo-3-(trifluorometoxi)benzoato de etilo

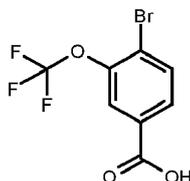


15 A una disolución agitada de Int15.07.01 (4,8 g) en ácido bromhídrico concentrado acuoso (53 ml) se añadieron, a 5°C, 9,0 ml de una disolución 3M de nitrito de sodio. La mezcla se agitó durante 10 minutos, y se añadió bromuro de cobre(1) (2,76 g). La mezcla se agitó durante 5 minutos, y se añadió agua (125 ml), y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio), y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 4,1 g del compuesto del título.

20

Ejemplo Intermedio Int15.07.03

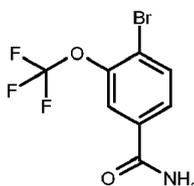
ácido 4-bromo-3-(trifluorometoxi)benzoico



- 5 A una disolución agitada de Int15.07.02 (4,1 g) en etanol (150 ml) se añadieron 9,8 ml de una disolución 2M de hidróxido de sodio, y la disolución se agitó durante 2 h a r.t. Se añadió una disolución acuosa de ácido clorhídrico hasta que se alcanzó pH 3. Se eliminaron a vacío alrededor de 100 ml de disolvente, se añadió agua, y el residuo se extrajo con acetato de etilo. La disolución se secó (sulfato de sodio), y el disolvente se eliminó a vacío, para dar 3,4 g del compuesto del título, que se usó para la etapa siguiente sin purificación.

Ejemplo Intermedio Int15.07.04

- 10 4-bromo-3-(trifluorometoxi)benzamida



- 15 A una disolución agitada de Int15.07.03 (1,50 g) en DCM (80 ml) se añadió DMF (0,05 ml) y cloruro de oxalilo (0,85 g). La mezcla se agitó a r.t. durante 0,5 h. El disolvente se eliminó a vacío, y el residuo se disolvió en DCM (40 ml). Se añadió una disolución concentrada de amoníaco en agua (2,0 ml), y la mezcla se agitó a r.t. durante 1 h. Se añadió agua, y la mezcla de reacción se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio), y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 1,32 g del compuesto del título.

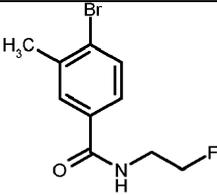
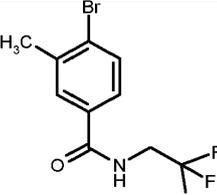
Comenzando con el Int17.1, el siguiente intermedio se preparó de forma análoga a los procedimientos descritos anteriormente.

Intermedio	Estructura	Nombre
Int15.08		4-bromo-3-(difluorometoxi)-fenil isopropil sulfona

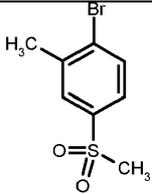
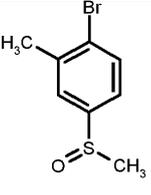
20

Comenzando con ácido 4-bromo-3-metilbenzoico, los siguientes intermedios se prepararon de forma análoga a los procedimientos descritos anteriormente.

Intermedio	Estructura	Nombre
Int15.11		4-bromo-N,N,3-trimetil-benzamida

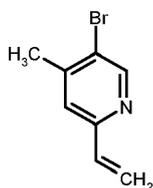
Intermedio	Estructura	Nombre
Int15.12		4-bromo-N-(2-fluoroetil)-3-metilbenzamida
Int15.13		4-bromo-3-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida

Comenzando con 1-bromo-2-metil-4-(metilsulfanil)benceno, los siguientes intermedios se prepararon de forma análoga a los procedimientos descritos anteriormente.

Intermedio	Estructura	Nombre
Int15.14		4-bromo-3-metilfenil metil sulfona
Int15.15		4-bromo-3-metilfenil metil sulfóxido

5 Ejemplo Intermedio Int15.17.01

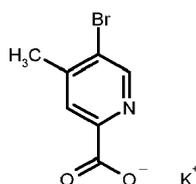
5-bromo-2-etenil-4-metilpiridina



10 A una disolución agitada de 2,5-dibromo-4-metilpiridina (5,1 g) en 1-propanol (200 ml) se añadió disolución 2M de carbonato de potasio (30 ml), complejo de 2,4,6-trivinilboroxin-piridina (2,0 g), trifenilfosfina (219 mg) y PdCl₂(PPh₃)₂ (1,40 g). La mezcla se calentó hasta reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró, y el disolvente se eliminó a vacío. Se añadió agua (100 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y hexanos (mezcla 1:1). La fase orgánica se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio), y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 1,66 g del compuesto del título.

Ejemplo Intermedio Int15.17.02

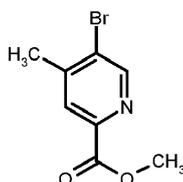
15 5-bromo-4-metilpiridina-2-carboxilato de potasio



5 A una disolución agitada de Int15.17.01 (1,66 g) en acetona (65 ml) y agua (65 ml) se añadió permanganato de potasio (2,65 g). La mezcla se agitó a r.t. durante 60 h. La mezcla de reacción se filtró, y el disolvente se eliminó a vacío para dar 2,4 g del compuesto del título como un producto bruto, que se usó para la etapa siguiente sin purificación.

Ejemplo Intermedio Int15.17.03

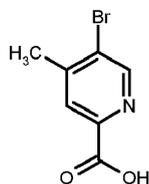
5-bromo-4-metilpiridina-2-carboxilato de metilo



10 A una suspensión agitada del producto bruto Int15.17.02 (2,4 g) en metanol (90 ml) se añadió dicloruro de tionilo (2,01 ml). La mezcla se calentó hasta reflujo durante 2 h. El disolvente se eliminó a vacío. Se añadió una disolución semisaturada de bicarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio), y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 1,0 g del compuesto del título.

Ejemplo Intermedio Int15.17.04

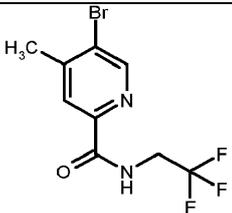
15 ácido 5-bromo-4-metilpiridina-2-carboxílico



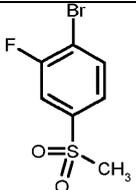
20 A una disolución agitada de Int15.17.03 (1,0 g) en THF (20 ml), metanol (5 ml) y agua (5 ml) se añadió una disolución acuosa de hidróxido de litio (6,1 ml; c = 1M). La mezcla se agitó a r.t. durante 1 h. Se añadió ácido clorhídrico acuoso, hasta que se alcanzó pH 4. La mezcla se extrajo con cloroformo usando un extractor de líquido/líquido continuo (de Normag Labor- und Prozesstechnik GmbH, Ilmenau, Alemania) durante 16 h. El disolvente se eliminó a vacío para dar 870 mg del compuesto del título.

Comenzando con el Int15.17.04, los siguientes intermedios se prepararon de forma análoga a los procedimientos descritos anteriormente.

Intermedio	Estructura	Nombre
Int15.18		5-bromo-N-etil-4-metil-piridin-2-carboxamida

Intermedio	Estructura	Nombre
Int15.19		5-bromo-4-metil- <i>N</i> -(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-carboxamida

Comenzando con 1-bromo-2-fluoro-4-(metilsulfanil)benzeno, los siguientes intermedios se prepararon de forma análoga a los procedimientos descritos anteriormente.

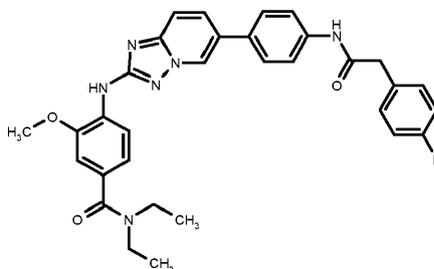
Intermedio	Estructura	Nombre
Int15.20		4-bromo-3-fluorofenil metil sulfona

5 EJEMPLOS

Compuestos de la presente invención

Ejemplo 01.1

N,N-dietil-4-[[6-(4-[[4-(4-fluorofenil)acetil]amino]fenil)[1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino]-3-metoxibenzamida



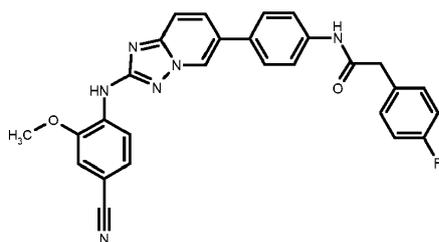
- 10 A una suspensión agitada de Int3.4 (150 mg) en tolueno (3,5 ml) y NMP (0,5 ml) se añadió 4-bromo-*N,N*-dietil-3-metoxibenzamida (237 mg), Pd₂dba₃ (19 mg) y rac-BINAP (26 mg). El matraz se desgasificó dos veces y se volvió a llenar con argón. La mezcla se agitó a r.t. durante 5 minutos. Se añadió carbonato de cesio (405 mg), el matraz se desgasificó dos veces y se volvió a llenar con argón, y la mezcla se calentó hasta reflujo durante 20 h. Se añadió agua, y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio), y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en gel de sílice dio un sólido que se trituró con ciclohexano para dar 27 mg del compuesto del título.

¹H-RMN (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,10 (t, 6H), 3,33 (s a, 4H), 3,64 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 6,91 - 7,00 (m, 2H), 7,13 (t, 2H), 7,34 (dd, 2H), 7,57 - 7,77 (m, 5H), 7,90 (dd, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 8,27 (d, 1 H), 9,09 (s, 1 H), 10,27 (s, 1 H).

- 20 Comenzando con el Intermedio Int3.4, los Ejemplos Ejemplo 01.2 a Ejemplo 01.5 se prepararon de forma análoga al procedimiento para la preparación del Ejemplo 01.1.

Ejemplo 01.2

N-(4-{2-[[4-ciano-2-metoxifenil]amino][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il]fenil)-2-(4-fluorofenil)acetamida

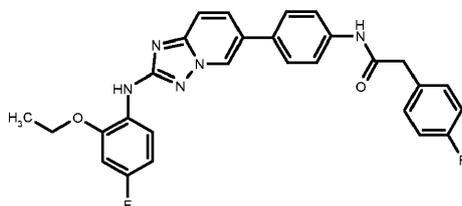


$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,64 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 7,13 (s, 2H), 7,34 (dd, 2H), 7,39 - 7,49 (m, 2H), 7,63 - 7,77 (m, 5H), 7,93 (dd, 1 H), 8,45 (d, 1H), 8,69 (s, 1H), 9,12 (d, 1H), 10,28 (s, 1H).

Materiales de partida: Intermedio Int3.4; 4-bromo-3-metoxibenzonitrilo

5 Ejemplo 01.3

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

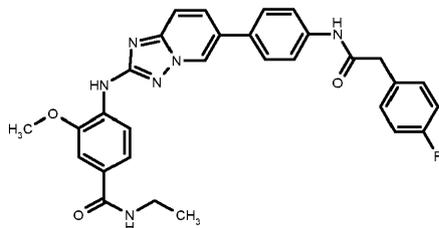


$^1\text{H-RMN}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,37 (t, 3H), 3,64 (s, 2H), 4,10 (c, 2H), 6,76 (td, 1H), 6,93 (dd, 1H), 7,13 (t, 2H), 7,34 (dd, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,64 - 7,74 (m, 4H), 7,87 (dd, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,08 - 8,18 (m, 1H), 9,05 (s, 1H), 10,28 (s, 1H).

Materiales de partida: Intermedio Int3.4; 1-bromo-2-etoxi-4-fluorobenceno

Ejemplo 01.4

N-etil-4-[[6-(4-[(4-fluorofenil)acetil]amino)fenil][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-3-metoxibenzamida

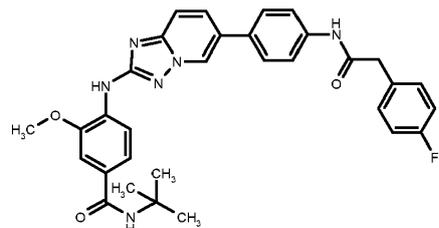


$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,10 (t, 3H), 3,19 - 3,29 (m, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 7,13 (t, 2H), 7,34 (dd, 2H), 7,44 - 7,52 (m, 2H), 7,59 - 7,78 (m, 5H), 7,91 (dd, 1H), 8,21 - 8,35 (m, 3H), 9,11 (d, 1H), 10,28 (s, 1H).

Materiales de partida: Intermedio Int3.4; 4-bromo-N-etil-3-metoxibenzamida comercial

Ejemplo 01.5

N-terc-butil-4-[[6-(4-[(4-fluorofenil)acetil]amino)fenil][1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-3-metoxibenzamida

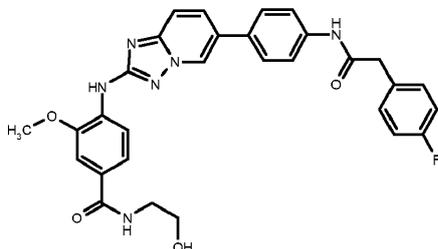


$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,36 (s, 9H), 3,64 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 7,13 (t, 2H), 7,34 (dd, 2H), 7,39 - 7,50 (m, 2H), 7,55 (s, 1 H), 7,60 - 7,78 (m, 5H), 7,91 (dd, 1 H), 8,13 - 8,39 (m, 2H), 9,10 (d, 1 H), 10,28 (s, 1 H).

Materiales de partida: Intermedio Int3.4; 4-bromo-N-terc-butil-3-metoxibenzamida comercial

Ejemplo 01.6

4-[[6-(4-[[4-(4-fluorofenil)acetil]amino]fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-(2-hidroxi-etil)-3-metoxibenzamida



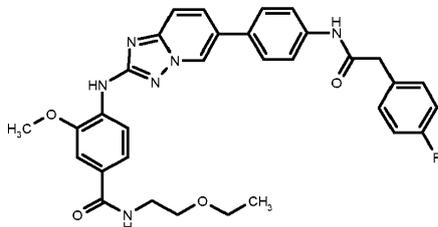
5 A una suspensión agitada de Int3.4 (100 mg) en tolueno (4,0 ml) y NMP (0,4 ml) en un tubo cerrado herméticamente se añadió Int10.3 (114 mg), aducto de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)-fenil]paladio(II) metil-*terc*-butiléter (23 mg), X-Phos (13 mg), y fosfato de potasio en polvo (294 mg). El matraz se desgasificó dos veces y se volvió a llenar con argón. La mezcla se calentó hasta 130°C con un baño de aceite durante 2 h. Se añadió agua, y la mezcla de reacción se extrajo con una mezcla de DCM y metanol (100:1). La fase orgánica se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio), y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en gel de sílice de fase amínica dio un sólido que se trituró con etanol caliente para dar 40 mg del compuesto del título.

¹H-RMN (300MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm]= 3,30 - 3,36 (m, 2H), 3,41 - 3,54 (m, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 4,72 (t, 1 H), 7,06 - 7,19 (m, 2H), 7,34 (dd, 2H), 7,46 - 7,55 (m, 2H), 7,59 - 7,78 (m, 5H), 7,91 (dd, 1H), 8,21 - 8,37 (m, 3H), 9,11 (s, 1H), 10,28 (s, 1H).

15 Comenzando con el Intermedio Int3.4, los Ejemplos Ejemplo 01.7 a Ejemplo 01.11 se prepararon de forma análoga al procedimiento para la preparación del Ejemplo 01.6.

Ejemplo 01.7

N-(2-etoxietil)-4-[[6-(4-[[4-(4-fluorofenil)acetil]amino]fenil)[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-3-metoxibenzamida

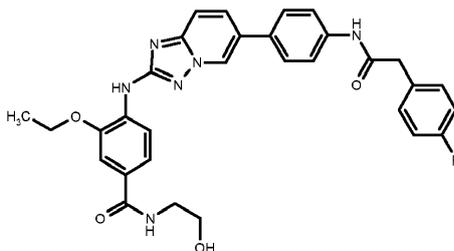


20 ¹H-RMN (400MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm]= 1,09 (t, 3H), 3,34 - 3,50 (m, 6H), 3,64 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 7,13 (t, 2H), 7,35 (dd, 2H), 7,47 - 7,54 (m, 2H), 7,61 - 7,76 (m, 5H), 7,91 (dd, 1H), 8,23 - 8,34 (m, 2H), 8,39 (t, 1H), 9,12 (s, 1H), 10,29 (s, 1 H).

Materiales de partida: Intermedio Int3.4; 4-bromo-N-(2-etoxietil)-3-metoxibenzamida (Int10.6)

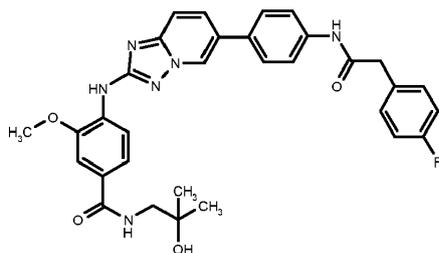
Ejemplo 01.8

25 3-etoxi-4-[[6-(4-[[4-(4-fluorofenil)acetil]amino]fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-(2-hidroxi-etil)benzamida



¹H-RMN (300MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm]= 1,42 (t, 3H), 3,24 - 3,35 (m, 2H), 3,42 - 3,53 (m, 2H), 3,64 (s, 2H), 4,17 (c, 2H), 4,70 (t, 1 H), 7,13 (t, 2H), 7,34 (dd, 2H), 7,45 - 7,54 (m, 2H), 7,59 - 7,78 (m, 5H), 7,91 (dd, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,23 - 8,36 (m, 2H), 9,11 (s, 1 H), 10,27 (s, 1 H).

30 Materiales de partida: Intermedio Int3.4; 4-bromo-3-etoxi-N-(2-hidroxi-etil)-benzamida (Int11.5)



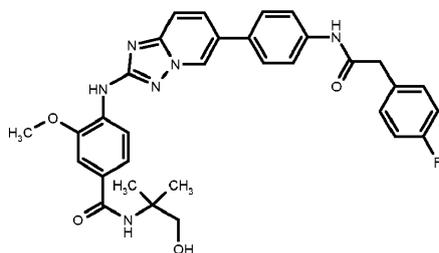
A una suspensión agitada de Int3.4 (100 mg) en tolueno (3,0 ml) y NMP (1,0 ml) se añadió Int10.4 (167 mg), aducto de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II) metil-*terc*-butiléter (23 mg) y X-Phos (13 mg), y el matraz se desgasificó dos veces y se volvió a llenar con argón. La mezcla se agitó durante 5 minutos a r.t. Se añadió fosfato de potasio en polvo (294 mg), y el matraz se desgasificó dos veces y se volvió a llenar con argón. La mezcla se calentó hasta reflujo durante 2 h. Se añadió agua, y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio), y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en gel de sílice de fase amínica dio un sólido que se recrystalizó en etanol para dar 106 mg del compuesto del título.

¹H-RMN (400MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm]= 1,08 (s, 6H), 3,23 (d, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 4,58 (s, 1 H), 7,13 (t, 2H), 7,35 (dd, 2H), 7,48 - 7,57 (m, 2H), 7,60 - 7,77 (m, 5H), 7,91 (dd, 1H), 8,16 (t, 1H), 8,23 - 8,39 (m, 2H), 9,11 (d, 1H), 10,30 (s, 1H).

Comenzando con el Intermedio Int3.4, los Ejemplos Ejemplo 01.13 a Ejemplo 01.18 se prepararon de forma análoga al procedimiento para la preparación del Ejemplo 01.12.

15 Ejemplo 01.13

4-{{6-(4-{{(4-fluorofenil)acetil}amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-*N*-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-3-metoxibenzamida

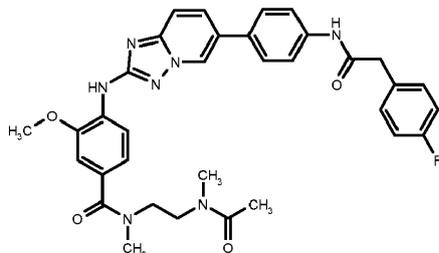


¹H-RMN (300MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm]= 1,29 (s, 6H), 3,49 (d, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 4,93 (t, 1 H), 7,06 - 7,18 (m, 2H), 7,29 - 7,49 (m, 5H), 7,60 - 7,77 (m, 5H), 7,90 (dd, 1H), 8,19 - 8,35 (m, 2H), 9,09 (d, 1H), 10,28 (s, 1H).

Materiales de partida: Intermedio Int3.4; 4-bromo-*N*-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-3-metoxibenzamida (Int10.5)

Ejemplo 01.14

N-{2-[acetil(metil)amino]etil}-4-{{6-(4-{{(4-fluorofenil)acetil}amino}-fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-3-metoxi-*N*-metilbenzamida

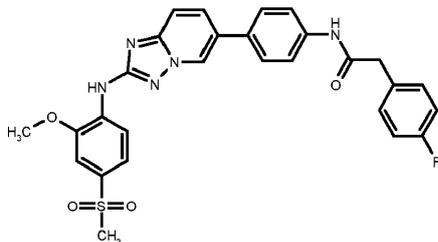


¹H-RMN (500MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm]= 1,97 (s, 3H), 2,71 - 3,13 (m, 6H), 3,55 (d a, 4H), 3,70 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 6,99 - 7,07 (m, 2H), 7,10 - 7,19 (m, 2H), 7,35 - 7,45 (m, 2H), 7,64 (dd, 1H), 7,73 (s, 4H), 7,91 (dd, 1H), 7,95 (s a., 1H), 8,32 (d, 1H), 9,02 (s, 1H), 10,05 (s, 1H).

Materiales de partida: Intermedio Int3.4; *N*-{2-[acetil(metil)amino]etil}-4-bromo-3-metoxi-*N*-metilbenzamida (Int10.8)

30 Ejemplo 01.15

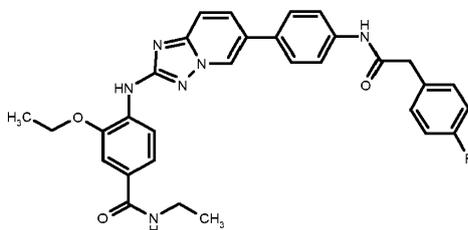
2-(4-fluorofenil)-*N*-[4-(2-[[2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)fenil]acetamida



5 $^1\text{H-RMN}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,16 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 7,08 - 7,17 (m, 2H), 7,30 - 7,37 (m, 2H), 7,42 (d, 1 H), 7,52 (dd, 1 H), 7,65 - 7,76 (m, 5H), 7,93 (dd, 1 H), 8,48 (d, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 9,12 (dd, 1 H), 10,29 (s, 1 H). Materiales de partida: Intermedio Int3.4; 1-bromo-2-metoxi-4-(metil-sulfonil)benceno (Int10.11)

Ejemplo 01.16

3-etoxi-*N*-etil-4-[[6-(4-[[4-fluorofenil]acetil]amino)fenil][1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino]benzamida

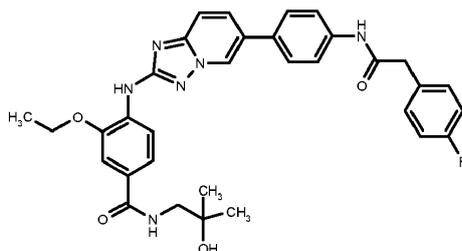


10 $^1\text{H-RMN}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,10 (t, 3H), 1,42 (t, 3H), 3,21 - 3,27 (m, 2H), 3,64 (s, 2H), 4,17 (c, 2H), 7,13 (t, 2H), 7,35 (dd, 2H), 7,44 - 7,51 (m, 2H), 7,59 - 7,77 (m, 5H), 7,91 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,25 - 8,34 (m, 2H), 9,11 (s, 1H), 10,29 (s, 1H).

Materiales de partida: Intermedio Int3.4; 4-bromo-3-etoxi-*N*-etilbenzamida (Int11.4)

Ejemplo 01.17

15 3-etoxi-4-[[6-(4-[[4-fluorofenil]acetil]amino)fenil][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino]-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)benzamida

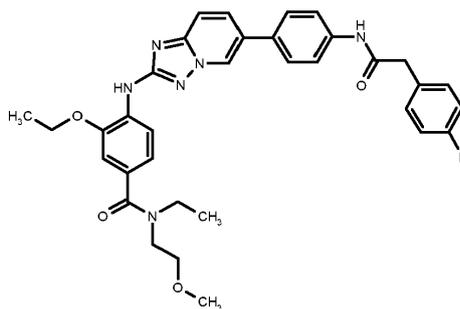


$^1\text{H-RMN}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,08 (s, 6H), 1,42 (t, 3H), 3,23 (d, 2H), 3,64 (s, 2H), 4,18 (c, 2H), 4,57 (s, 1 H), 7,09 - 7,17 (m, 2H), 7,31 - 7,38 (m, 2H), 7,48 - 7,55 (m, 2H), 7,64 (d, 1 H), 7,66 - 7,76 (m, 4H), 7,91 (dd, 1 H), 8,10 - 8,18 (m, 2H), 8,32 (d, 1 H), 9,05 - 9,17 (m, 1 H), 10,29 (s, 1 H).

20 Materiales de partida: Intermedio Int3.4; 4-bromo-3-etoxi-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)benzamida (Int11.6)

Ejemplo 01.18

3-etoxi-*N*-etil-4-[[6-(4-[[4-fluorofenil]acetil]amino)fenil][1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino]-*N*-(2-metoxietil)benzamida

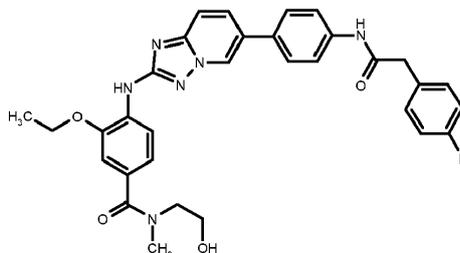


$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,08 (t, 3H), 1,39 (t, 3H), 3,22 (s, 3H), 3,46 (s a., 6H), 3,64 (s, 2H), 4,12 (d, 2H), 6,92 - 7,03 (m, 2H), 7,13 (t, 2H), 7,34 (dd, 2H), 7,56 - 7,78 (m, 5H), 7,90 (dd, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 9,09 (s, 1H), 10,28 (s, 1H).

5 Materiales de partida: Intermedio Int3.4; 4-bromo-3-etoxi-*N*-etil-*N*-(2-metoxietil)benzamida (Int11.9)

Ejemplo 01.19

3-etoxi-4-[[6-(4-[[4-fluorofenil]acetil]amino)fenil][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino]-*N*-(2-hidroxi-etil)-*N*-metilbenzamida

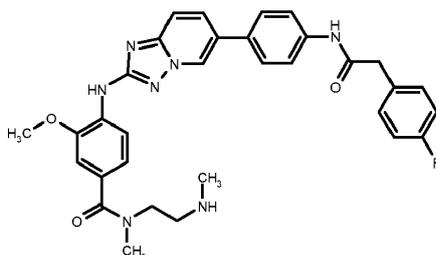


10 A una suspensión agitada de Int3.4 (100 mg) en tolueno (3,0 ml) y NMP (0,5 ml) se añadió Int11.11 (176 mg), aducto de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II) metil-*tert*-butiléter (16 mg) y X-Phos (9 mg), y el matraz se desgasificó dos veces y se volvió a llenar con argón. La mezcla se agitó durante 5 minutos a r.t. Se añadió fosfato de potasio en polvo (294 mg), y el matraz se desgasificó dos veces y se volvió a llenar con argón. La mezcla se calentó hasta reflujo durante 1 h. Se añadió más aducto de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II) metil-*tert*-butiléter (16 mg) y X-Phos (9 mg), el matraz se desgasificó dos veces y se volvió a llenar con argón, y la mezcla se calentó hasta reflujo durante 2 h. Se añadió agua, y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y metanol (10:1). La fase orgánica se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio), y el disolvente se eliminó a vacío. Se añadió etanol (5 ml) y ácido clorhídrico 2N (1 ml) al residuo, y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Se añadió una disolución semisaturada de bicarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio), y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en gel de sílice de fase amínica dio un sólido que se trituró con éter diisopropílico para dar 84 mg del compuesto del título.

25 $^1\text{H-RMN}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,40 (t, 3H), 2,95 (s a., 3H), 3,32 - 3,60 (m, 4H), 3,64 (s, 2H), 4,12 (c, 2H), 4,79 (s a., 1H), 6,98 - 7,08 (m, 2H), 7,13 (t, 2H), 7,35 (dd, 2H), 7,62 (d, 1 H), 7,65 - 7,76 (m, 4H), 7,90 (dd, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 8,28 (d, 1 H), 9,09 (d a, 1 H), 10,28 (s, 1 H).

Ejemplo 01.20

4-[[6-(4-[[4-fluorofenil]acetil]amino)fenil][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino]-3-metoxi-*N*-metil-*N*-[2-(metilamino)etil]-benzamida



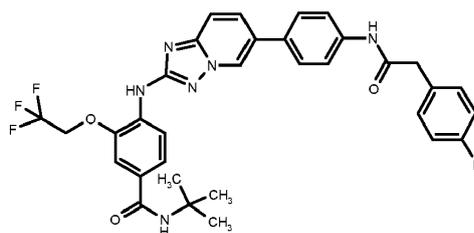
30

A una suspensión agitada de Ejemplo Intermedio Int16.1 (125 mg) en DCM (3 ml) se añadió TFA (1,5 ml). La mezcla se agitó a r.t. durante 2 h. Se añadió una disolución semisaturada de bicarbonato de sodio hasta que se alcanzó pH 9. El sólido precipitado se recogió mediante filtración. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice de fase amínica dio 78 mg del compuesto del título.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (500MHz, DMSO- d_6 , señales detectadas): δ [ppm]= 2,30 (s, 3H), 2,72 (t, 2H), 3,01 (s, 3H), 3,45 (t, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 7,06 (dd, 1 H), 7,10 (d, 1 H), 7,12 - 7,18 (m, 2H), 7,36 - 7,44 (m, 2H), 7,64 (dd, 1 H), 7,73 (s, 4H), 7,91 (dd, 1H), 7,93 (s a, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,96 - 9,07 (m, 1H), 10,05 (s, 1H).

Ejemplo 01.21

- 10 *N-terc-butil-4-[[6-(4-[[4-(4-fluorofenil)acetil]amino}fenil)[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida*

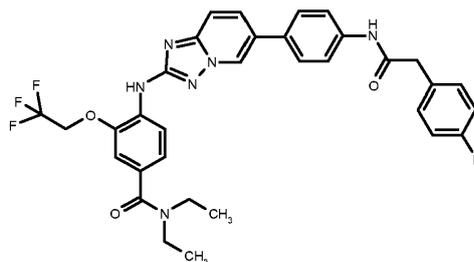


- 15 Se premezclaron *N*-[4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)acetamida (Int3.4) (100 mg), *N-terc-butil-4-yodo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida* Int13.2 (133 mg), cloro(diciclohexil(2',4',6'-trisisopropil-3,6-dimetoxibifenil-2-il)fosfina-[2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II) (8,8 mg), Brett-Phos (5,9 mg), y *terc*-butóxido de sodio (48,6 mg), y se añadió tolueno desgasificado (2,0 ml). La mezcla se calentó durante 12 h hasta 130°C, después se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con disolución sat. acuosa de carbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y el disolvente se evaporó. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (20 g, eluyente: acetato de etilo/ciclohexano 5:1) para producir 34 mg (18%) del compuesto del título.

- 20 $^1\text{H-RMN}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1,40 (s, 9H), 3,68 (s, 2H), 4,95 (c, 2H), 7,13 - 7,20 (m, 2H), 7,35 - 7,41 (m, 2H), 7,56 - 7,63 (m, 3H), 7,68 (d, 1H), 7,70 - 7,79 (m, 4H), 7,96 (dd, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 9,14 (s, 1H), 10,31 (s, 1 H).

Ejemplo 01.22

- N,N*-dietil-4-[[6-(4-[[4-(4-fluorofenil)acetil]amino}fenil)[1,2,4]triazolo-[1,5-*a*]piridin-2-il]amino]-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida

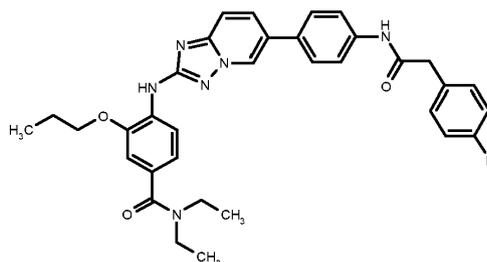


- 25 Se premezclaron *N*-[4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)acetamida (Int3.4) (40,5 mg), *N,N*-dietil-4-yodo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida Int15.2 (54 mg), aducto de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II) *terc* butil metiléter (3,7 mg), X-Phos (2,1 mg), y *terc*-butóxido de sodio (19,7 mg), y se añadió tolueno desgasificado (1,3 ml). La mezcla se calentó durante 8 h hasta 130°C, después se diluyó con DCM, y se lavó con disolución sat. acuosa de carbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y el disolvente se evaporó. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (20 g, eluyente: gradiente de acetato de etilo/ciclohexano 2:1 hasta 4:1) para producir 25 mg (35%) del compuesto del título.

- 35 $\text{RMN } ^1\text{H}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1,13 (t, 6H), (4H en agua), 3,68 (s, 2H), 4,92 (c, 2H), 7,10 (dd, 1H), 7,13 - 7,19 (m, 2H), 7,19 - 7,21 (m, 1H), 7,35-7,41 (m, 2H), 7,67 (d, 1H), 7,69 - 7,78 (m, 4H), 7,94 (dd, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,33 (d, 1 H), 9,12 (s a, 1 H), 10,30 (s, 1 H).

Ejemplo 01.23

- N,N*-dietil-4-[[6-(4-[[4-(4-fluorofenil)acetil]amino}fenil)[1,2,4]triazolo-[1,5-*a*]piridin-2-il]amino]-3-propoxibenzamida

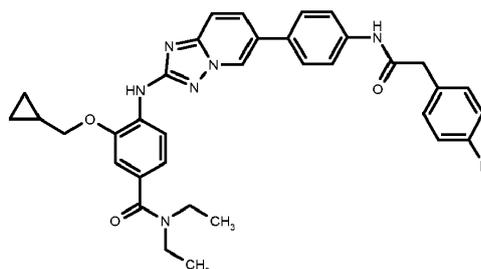


5 Se premezclaron *N*-[4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)acetamida (Int3.4) (79 mg), *N,N*-dietil-4-yodo-3-propoxibenzamida Int15.3 (95 mg), aducto de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II) *tert* butil metiléter (7,2 mg), X-Phos (4,2 mg), y *tert*-butóxido de sodio (38,5 mg), y se añadió tolueno desgasificado (1,6 ml). La mezcla se calentó durante 8 h hasta 130°C, después se diluyó con DCM, y se lavó con disolución sat. acuosa de carbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y el disolvente se evaporó. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (20 g, eluyente: gradiente de acetato de etilo/ciclohexano 2:1 hasta 8:1) para producir 45 mg (35%) del compuesto del título.

10 ¹H-RMN (400MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm]= 1,04 (t, 3H), 1,13 (t, 6H), 1,79 - 1,90 (m, 2H), 3,30 - 3,40 (m, 4H), 3,68 (s, 2H), 4,07 (t, 2H), 6,97 - 7,01 (m, 2H), 7,13 - 7,20 (m, 2H), 7,36 - 7,41 (m, 2H), 7,66 (d, 1H), 7,74 (d, 4H), 7,94 (dd, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 9,13 (s, 1H), 10,31 (s, 1H).

Ejemplo 01.24

15 3-(ciclopropilmetoxi)-*N,N*-dietil-4-[[6-(4-[[4-(4-fluorofenil)acetil]-amino]fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino]benzamida

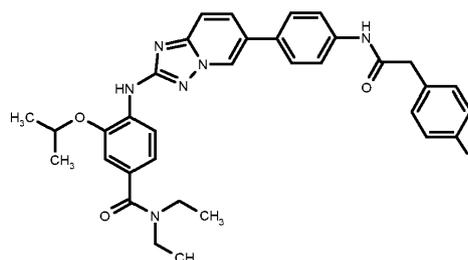


20 Se premezclaron *N*-[4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)acetamida (Int3.4) (61 mg), 3-(ciclopropilmetoxi)-*N,N*-dietil-4-yodobenzamida Int15.4 (76 mg), aducto de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II) *tert* butil metiléter (5,6 mg), X-Phos (3,2 mg), y *tert*-butóxido de sodio (29,8 mg), y se añadió tolueno desgasificado (1,9 ml). La mezcla se calentó durante 8 h hasta 130°C, después se diluyó con disolución sat. de carbonato de sodio, y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y el disolvente se evaporó. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (20 g, eluyente: gradiente de acetato de etilo/ciclohexano 2:1 hasta 4:1) para producir 30 mg (28%) del compuesto del título.

25 ¹H-RMN (400MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm]= 0,39 (c, 2H), 0,58 - 0,64 (m, 2H), 1,12 (t, 6H), 1,30 - 1,40 (m, 1H), 3,31 - 3,39 (m, 4H), 3,68 (s, 2H), 3,98 (d, 2H), 6,97 - 7,01 (m, 2H), 7,16 (t, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,70 - 7,77 (m, 4H), 7,93 (d, 1H), 7,95 - 7,97 (m, 1H), 8,31 (d, 1H), 9,13 (s a, 1H), 10,30 (s a, 1 H).

Ejemplo 01.25

N,N-dietil-4-[[6-(4-[[4-(4-fluorofenil)acetil]amino]fenil)[1,2,4]triazolo-[1,5-*a*]piridin-2-il]amino]-3-isopropoxibenzamida



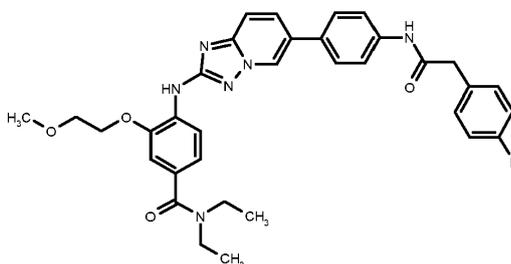
30

5 Se premezclaron *N*-[4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)acetamida (Int3.4) (79 mg), *N,N*-dietil-4-yodo-3-isopropoxibenzamida Int15.5 (95 mg), aducto de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II) *terc* butil metiléter (7,2 mg), X-Phos (4,2 mg), y *terc*-butóxido de sodio (38,5 mg), y se añadió tolueno desgasificado (1,6 ml). La mezcla se calentó durante 8 h hasta 130°C, después se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con disolución sat. acuosa de carbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y el disolvente se evaporó. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (20 g, eluyente: gradiente de acetato de etilo/ciclohexano 2:1 hasta 8:1) para producir 27 mg (20%) del compuesto del título.

10 ¹H-RMN (400MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm]= 1,13 (t, 6H), 1,36 (d, 6H), 3,30 - 3,40 (m, 4H), 3,68 (s, 2H), 4,72 - 4,80 (m, 1 H), 6,98 (dd, 1 H), 7,00 - 7,02 (m, 1 H), 7,13 - 7,20 (m, 2H), 7,35 - 7,41 (m, 2H), 7,66 (d, 1 H), 7,70 - 7,77 (m, 4H), 7,94 (dd, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 9,13 (s a, 1H), 10,31 (s, 1H).

Ejemplo 01.26

N,N-dietil-4-[[6-(4-[[4-(4-fluorofenil)acetil]amino)fenil][1,2,4]triazolo-[1,5-*a*]piridin-2-il]amino]-3-(2-metoxietoxi)benzamida

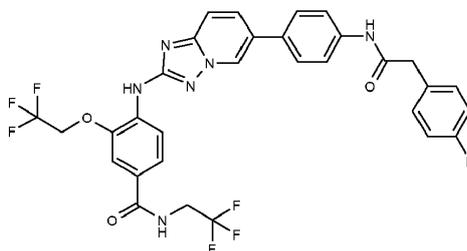


15 Se premezclaron *N*-[4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)acetamida (Int3.4) (60 mg), *N,N*-dietil-4-yodo-3-(2-metoxietoxi)benzamida Int15.6 (75 mg), aducto de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II) *terc* butilo metiléter (5,5 mg), X-Phos (3,2 mg), y *terc*-butóxido de sodio (29 mg), y se añadió tolueno desgasificado (0,9 ml). La mezcla se calentó durante 8 h hasta 130°C, después se diluyó con DCM, y se lavó con disolución sat. acuosa de carbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y el disolvente se evaporó. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (20 g, eluyente: gradiente de acetato de etilo/ciclohexano 2:1 hasta 1:0) para producir 12 mg (12%) del compuesto del título.

25 ¹H-RMN (400MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm]= 1,13 (t, 6H), 3,31 - 3,44 (m, 4H), 3,38 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 3,74 - 3,78 (m, 2H), 4,22 - 4,26 (m, 2H), 7,03 (dd, 1 H), 7,05 (d, 1H), 7,13 - 7,20 (m, 2H), 7,35 - 7,41 (m, 2H), 7,67 (d, 1H), 7,70 - 7,78 (m, 4H), 7,94 (dd, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 9,13 - 9,14 (m, 1H), 10,31 (s, 1H).

Ejemplo 01.27

4-[[6-(4-[[4-(4-fluorofenil)acetil]amino)fenil][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino]-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)-benzamida

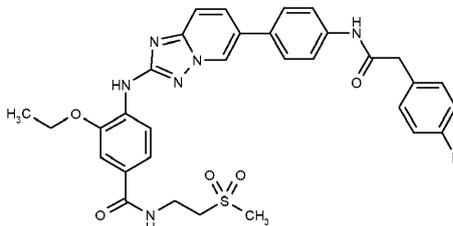


30 A una suspensión agitada de Int3.4 (85 mg) en tolueno (3,0 ml) y NMP (0,4 ml) se añadió Int12.4 (156 mg), aducto de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II) metil-*terc*-butiléter (14 mg) y X-Phos (8 mg), y el matraz se desgasificó dos veces y se volvió a llenar con argón. La mezcla se agitó durante 5 minutos a r.t. Se añadió fosfato de potasio en polvo (250 mg), y el matraz se desgasificó dos veces y se volvió a llenar con argón. La mezcla se calentó hasta reflujo durante 3 h. Se añadió agua, y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio), y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en gel de sílice dio un sólido que se trituró con etanol caliente para dar 122 mg del compuesto del título.

35 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 3,68 (s, 2H), 4,06 - 4,20 (m, 2H), 4,95 (c, 2H), 7,10 - 7,23 (m, 2H), 7,38 (dd, 2H), 7,65 - 7,81 (m, 7H), 7,96 (dd, 1 H), 8,36 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,93 (t, 1H), 9,16 (d, 1H), 10,32 (s, 1H).

Ejemplo 01.28

3-etoxi-4-{{[6-(4-{{(4-fluorofenil)acetil}amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino}-N-[2-(metilsulfonil)etil]benzamida

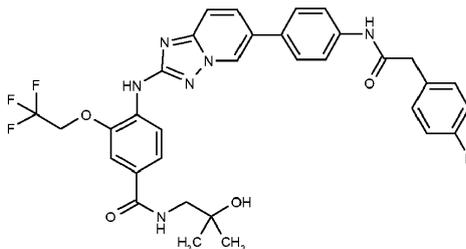


- 5 Comenzando con el Int3.4 y el Int11.12, el Ejemplo 01.28 se preparó de forma análoga al procedimiento para la preparación del Ejemplo 01.27.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,46 (t, 3H), 3,04 (s, 3H), 3,39 (t, 2H), 3,60 - 3,74 (m, 4H), 4,20 (c, 2H), 7,10 - 7,22 (m, 2H), 7,38 (dd, 2H), 7,47 - 7,56 (m, 2H), 7,63 - 7,81 (m, 5H), 7,95 (dd, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 8,37 (d, 1 H), 8,62 (t, 1H), 9,15 (s, 1H), 10,33 (s, 1H).

Ejemplo 01.29

4-{{[6-(4-{{(4-fluorofenil)acetil}amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino}-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida

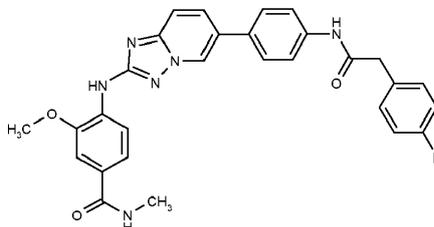


- 15 Comenzando con el Int3.4 y el Int12.6, el Ejemplo 01.29 se preparó de forma análoga al procedimiento para la preparación del Ejemplo 01.27.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,12 (s, 6H), 3,27 (d, 2H), 3,68 (s, 2H), 4,60 (s, 1H), 4,95 (c, 2H), 7,11 - 7,21 (m, 2H), 7,32 - 7,43 (m, 2H), 7,63 - 7,81 (m, 7H), 7,96 (dd, 1H), 8,18 (t, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 9,15 (d, 1H), 10,32 (s, 1H).

Ejemplo 01.30

- 20 4-{{[6-(4-{{(4-fluorofenil)acetil}amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino}-3-metoxi-N-metilbenzamida

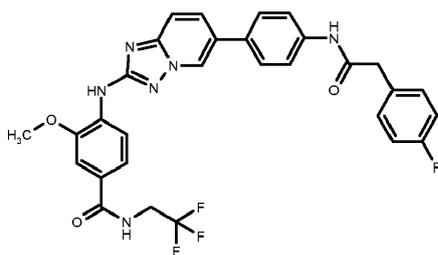


Comenzando con el Int3.4 y 4-bromo-3-metoxi-N-metilbenzamida, el Ejemplo 01.30 se preparó de forma análoga al procedimiento para la preparación del Ejemplo 01.27.

- 25 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,79 (d, 3H), 3,68 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 7,12 - 7,20 (m, 2H), 7,34 - 7,42 (m, 2H), 7,47 - 7,54 (m, 2H), 7,64 - 7,80 (m, 5H), 7,94 (dd, 1H), 8,25 - 8,38 (m, 3H), 9,14 (d, 1H), 10,31 (s, 1H).

Ejemplo 01.31

4-{{[6-(4-{{(4-fluorofenil)acetil}amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino}-3-metoxi-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida

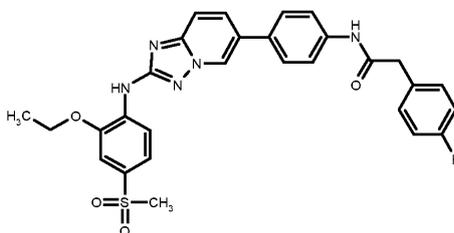


Comenzando con el Int3.4 y el Int10.12, el Ejemplo 01.31 se preparó de forma análoga al procedimiento para la preparación del Ejemplo 01.27.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,70 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,10 (dd, 2H), 7,12 - 7,20 (m, 2H), 7,36 - 7,43 (m, 2H), 7,57 - 7,65 (m, 2H), 7,66 - 7,71 (m, 1 H), 7,75 (s, 4H), 7,95 (dd, 1 H), 8,35 - 8,42 (m, 2H), 8,98 (t, 1 H), 9,12 - 9,18 (m, 1H), 10,47 (s, 1H).

Ejemplo 01.32

N-[4-(2-([2-etoxy-4-(metilsulfonil)fenil]amino)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)acetamida

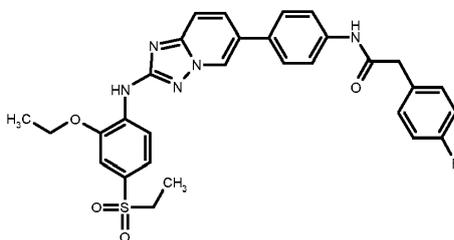


- 10 A una suspensión agitada de Int3.4 (200 mg) en tolueno (5,0 ml) y NMP (2,5 ml) se añadió Int11.15 (232 mg), aducto de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II) metil-*tert*-butiléter (46 mg) y X-Phos (27 mg), y el matraz se desgasificó dos veces y se volvió a llenar con argón. La mezcla se agitó durante 5 minutos a r.t. Se añadió fosfato de potasio en polvo (587 mg), y el matraz se desgasificó dos veces y se volvió a llenar con argón. La mezcla se calentó hasta reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una columna en gel de sílice de fase amínica, y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en gel de sílice de fase amínica dio un sólido que se trituró con DCM caliente para dar 150 mg del compuesto del título.

- 15 $^1\text{H-RMN}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,43 (t, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 4,22 (c, 2H), 7,08 - 7,16 (m, 2H), 7,31 - 7,38 (m, 2H), 7,41 (d, 1 H), 7,51 (dd, 1H), 7,62 - 7,78 (m, 5H), 7,93 (dd, 1H), 8,41 - 8,54 (m, 2H), 9,10 (dd, 1H), 10,27 (s, 1H).

20 Ejemplo 01.33

N-[4-(2-([2-etoxy-4-(etilsulfonil)fenil]amino)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)acetamida

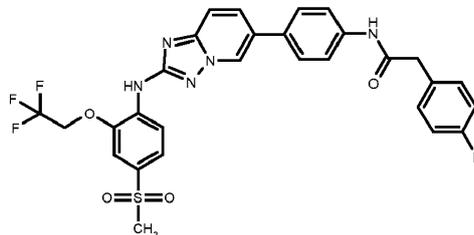


- 25 A una suspensión agitada de Int3.4 (100 mg) en tolueno (2,5 ml) y NMP (1,4 ml) se añadió Int11.17 (122 mg), aducto de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II) metil-*tert*-butiléter (23 mg) y X-Phos (13 mg), y el matraz se desgasificó dos veces y se volvió a llenar con argón. La mezcla se agitó durante 5 minutos a r.t. Se añadió fosfato de potasio en polvo (293 mg), y el matraz se desgasificó dos veces y se volvió a llenar con argón. La mezcla se calentó hasta reflujo durante 35 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de una columna en gel de sílice de fase amínica, y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en gel de sílice de fase amínica dio un sólido que se trituró con DCM caliente para dar 68 mg del compuesto del título.

- 30 $^1\text{H-RMN}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,08 (t, 3H), 1,43 (t, 3H), 3,22 (c, 2H), 3,64 (s, 2H), 4,21 (c, 2H), 7,09 - 7,17 (m, 2H), 7,31 - 7,38 (m, 3H), 7,47 (dd, 1H), 7,64 - 7,76 (m, 5H), 7,93 (dd, 1H), 8,45 - 8,55 (m, 2H), 9,11 (dd, 1H), 10,27 (s, 1H).

Ejemplo 01.34

2-(4-fluorofenil)-N-[4-(2-[[4-(metilsulfonyl)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenil]amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)fenil]acetamida

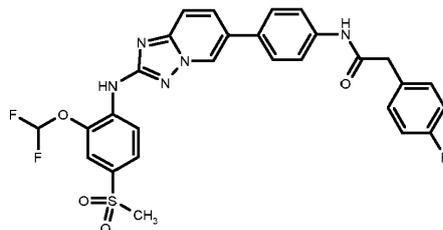


- 5 A una suspensión agitada de Int3.4 (500 mg) en tolueno (15 ml) y NMP (5 ml) en un tubo cerrado herméticamente se añadió Int12.9 (600 mg), aducto de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II) metil-*terc*-butiléter (114 mg), X-Phos (67 mg), y fosfato de potasio en polvo (1,03 g). El tubo se desgasificó dos veces y se volvió a llenar con argón. La mezcla se calentó hasta 120°C con un baño de aceite durante 16 h. El disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en gel de sílice de fase amínica dio un sólido que se trituró con etanol para dar 600 mg del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 3,17 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 5,00 (c, 2H), 7,07 - 7,19 (m, 2H), 7,30 - 7,39 (m, 2H), 7,57 - 7,77 (m, 7H), 7,94 (dd, 1 H), 8,50 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 9,12 (d, 1H), 10,27 (s, 1H).

Ejemplo 01.35

N-[4-(2-[[2-(difluorometoxi)-4-(metilsulfonyl)fenil]amino][1,2,4]-triazolo[1,5-piridin-6-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)acetamida

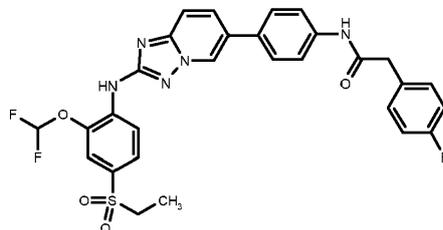


- 15 Comenzando con el Int3.4 y el Int17.3, el Ejemplo 01.35 se preparó de forma análoga al procedimiento para la preparación del Ejemplo 01.27.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3,22 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 7,16 (t, 2H), 7,27 (t, 1 H), 7,38 (dd, 2H), 7,68 - 7,80 (m, 6H), 7,82 (dd, 1 H), 7,98 (dd, 1 H), 8,65 (d, 1H), 9,13 - 9,16 (m, 1H), 9,46 (s, 1H), 10,31 (s, 1H).

Ejemplo 01.36

N-[4-(2-[[2-(difluorometoxi)-4-(etilsulfonyl)fenil]amino][1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-6-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)acetamida

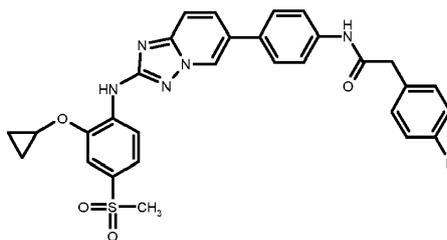


- 20 Comenzando con el Int3.4 y el Int17.5, el Ejemplo 01.36 se preparó de forma análoga al procedimiento para la preparación del Ejemplo 01.27.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,13 (t, 3H), 3,28 (c, 2H), 3,68 (s, 2H), 7,16 (t, 2H), 7,27 (t, 1 H), 7,38 (dd, 2H), 7,65 (s, 1 H), 7,69 - 7,81 (m, 6H), 7,98 (dd, 1H), 8,67 (d, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 10,30 (s, 1H).

Ejemplo 01.37

N-[4-(2-[[2-(ciclopropiloxi)-4-(metilsulfonyl)fenil]amino][1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-6-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)acetamida

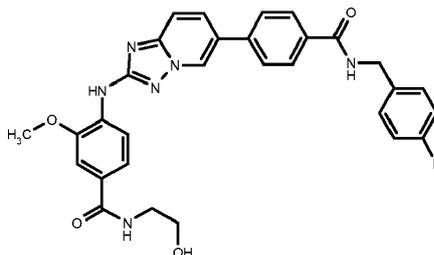


A una suspensión agitada de Int3.4 (98 mg) en tolueno (2,5 ml) y NMP (1,4 ml) se añadió Int18.3 (118 mg), aducto de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II) metil-*tert*-butiléter (22 mg) y X-Phos (13 mg), y el matraz se desgasificó dos veces y se volvió a llenar con argón. La mezcla se agitó durante 5 minutos a r.t. Se añadió fosfato de potasio en polvo (288 mg), y el matraz se desgasificó dos veces y se volvió a llenar con argón. La mezcla se calentó hasta 85°C con un baño de aceite durante 35 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de una columna en gel de sílice de fase amínica, y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en gel de sílice de fase amínica dio un sólido que se trituró con DCM caliente para dar 65 mg del compuesto del título.

¹H-RMN (300MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm]= 0,72 - 0,94 (m, 4H), 3,16 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 4,03 - 4,14 (m, 1H), 7,06 - 7,19 (m, 2H), 7,27 - 7,40 (m, 2H), 7,53 (dd, 1 H), 7,61 - 7,78 (m, 6H), 7,92 (dd, 1 H), 8,48 (d, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 9,09 (d, 1 H), 10,26 (s, 1H).

Ejemplo 02.1

4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-*N*-(2-hidroxi-etil)-3-metoxibenzamida



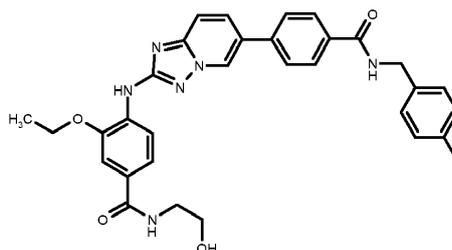
A una suspensión agitada de Int5.2 (100 mg) en tolueno (4,0 ml) y NMP (1,0 ml) en un tubo cerrado herméticamente se añadió Int10.3 (114 mg), aducto de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II) metil-*tert*-butiléter (23 mg), X-Phos (13 mg), y fosfato de potasio en polvo (294 mg). El matraz se desgasificó dos veces y se volvió a llenar con argón. La mezcla se calentó hasta 130°C con un baño de aceite durante 2 h. Se añadió una mezcla de DCM y metanol (100:1), los sólidos se eliminaron mediante filtración, y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en gel de sílice de fase amínica dio un sólido que se trituró con etanol caliente para dar 70 mg del compuesto del título.

¹H-RMN (300MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm]= 3,30 - 3,35 (m, 2H), 3,42 - 3,54 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 4,45 (d, 2H), 4,71 (t, 1 H), 7,13 (t, 2H), 7,28 - 7,39 (m, 2H), 7,45 - 7,55 (m, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,83 - 8,05 (m, 5H), 8,22 - 8,40 (m, 3H), 9,11 (t, 1H), 9,27 (s, 1H).

Comenzando con el Intermedio Int5.2, los Ejemplos Ejemplo 02.2 a Ejemplo 02.4 se prepararon de forma análoga al procedimiento para la preparación del Ejemplo 02.1.

Ejemplo 02.2

3-etoxi-4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-*N*-(2-hidroxi-etil)benzamida

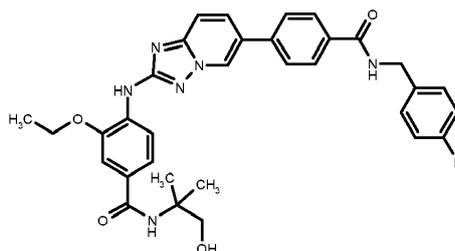


¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,43 (t, 3H), 3,27 - 3,34 (m, 2H), 3,44 - 3,52 (m, 2H), 4,17 (c, 2H), 4,46 (d, 2H), 4,71 (t, 1 H), 7,08 - 7,17 (m, 2H), 7,30 - 7,38 (m, 2H), 7,47 - 7,54 (m, 2H), 7,69 (d, 1 H), 7,88 - 8,04 (m, 5H), 8,21 (s, 1 H), 8,28 - 8,35 (m, 2H), 9,12 (t, 1 H), 9,28 (d, 1 H).

Materiales de partida: Intermedio Int5.2; 4-bromo-3-etoxi-*N*-(2-hidroxi-etil)benzamida (Int11.5)

5 Ejemplo 02.3

3-etoxi-4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-*N*-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)benzamida

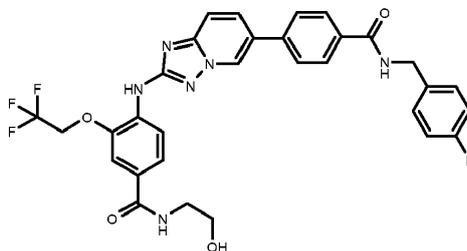


10 ¹H-RMN (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,29 (s, 6H), 1,42 (t, 3H), 3,43 - 3,53 (m, 2H), 4,18 (c, 2H), 4,45 (d, 2H), 4,87 - 4,96 (m, 1 H), 7,07 - 7,18 (m, 2H), 7,28 - 7,51 (m, 5H), 7,68 (d, 1 H), 7,87 - 8,05 (m, 5H), 8,19 (s, 1 H), 8,30 (d, 1 H), 9,12 (t, 1H), 9,26 (d, 1H).

Materiales de partida: Intermedio Int5.2; 4-bromo-3-etoxi-*N*-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)benzamida (Int11.7)

Ejemplo 02.4

15 4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-*N*-(2-hidroxi-etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida

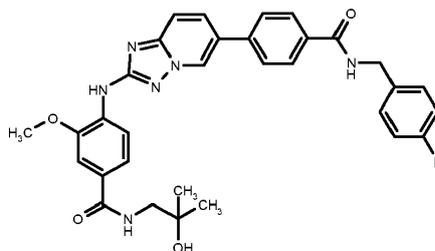


¹H-RMN (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 3,29 - 3,36 (m, 2H), 3,43 - 3,53 (m, 2H), 4,45 (d, 2H), 4,68 - 4,77 (m, 1 H), 4,90 (c, 2H), 7,06 - 7,19 (m, 2H), 7,29 - 7,40 (m, 2H), 7,56 - 7,74 (m, 3H), 7,85 - 8,07 (m, 5H), 8,24 - 8,39 (m, 3H), 9,12 (t, 1 H), 9,24 - 9,33 (m, 1 H).

20 Materiales de partida: Intermedio Int5.2; 4-bromo-*N*-(2-hidroxi-etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida (Int12.3)

Ejemplo 02.5

4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-metoxibenzamida



25 A una suspensión agitada de Int5.2 (100 mg) en tolueno (3,0 ml) y NMP (1,5 ml) se añadió Int10.4 (167 mg), aducto de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II) metil-terc-butiléter (23 mg) y X-Phos (13 mg), y el matraz se desgasificó dos veces y se volvió a llenar con argón. La mezcla se agitó durante 5 minutos a r.t. Se añadió fosfato de potasio en polvo (294 mg), y el matraz se desgasificó dos veces y se volvió a llenar con argón. La mezcla se calentó hasta reflujo durante 2 h. Se añadió agua, y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio),

30

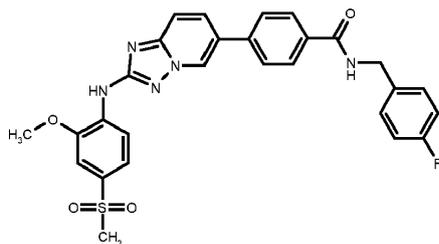
y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en gel de sílice de fase amónica dio un sólido que se recrystalizó en acetato de etilo para dar 72 mg del compuesto del título.

¹H-RMN (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,08 (s, 6H), 3,23 (d, 2H), 3,92 (s, 3H), 4,45 (d, 2H), 4,58 (s, 1 H), 7,07 - 7,20 (m, 2H), 7,30 - 7,38 (m, 2H), 7,49 - 7,57 (m, 2H), 7,69 (d, 1H), 7,86 - 8,05 (m, 5H), 8,16 (t, 1H), 8,26 - 8,39 (m, 2H), 9,07 - 9,17 (m, 1H), 9,27 (d, 1H).

Comenzando con el Intermedio Int5.2, los Ejemplos Ejemplo 02.6 a Ejemplo 02.7 se prepararon de forma análoga al procedimiento para la preparación del Ejemplo 02.5.

Ejemplo 02.6

N-(4-fluorobencil)-4-(2-[[2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)benzamida

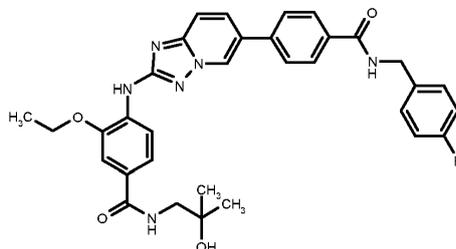


¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 3,17 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 4,45 (d, 2H), 7,08 - 7,18 (m, 2H), 7,31 - 7,38 (m, 2H), 7,43 (d, 1 H), 7,52 (dd, 1 H), 7,72 (dd, 1H), 7,88 - 8,00 (m, 4H), 8,03 (dd, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,69 (s, 1H), 9,12 (t, 1H), 9,25 - 9,32 (m, 1 H).

Materiales de partida: Intermedio Int5.2; 1-bromo-2-metoxi-4-(metilsulfonyl)benzene (Int10.11)

15 Ejemplo 02.7

3-etoxi-4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino]-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)benzamida

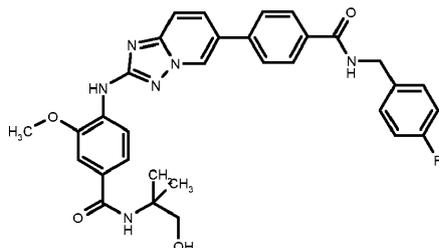


¹H-RMN (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,08 (s, 6H), 1,43 (t, 3H), 3,23 (d, 2H), 4,18 (c, 2H), 4,45 (d, 2H), 4,57 (s, 1 H), 7,13 (t, 2H), 7,34 (dd, 2H), 7,48 - 7,57 (m, 2H), 7,68 (d, 1 H), 7,85 - 8,06 (m, 5H), 8,14 (t, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 8,32 (d, 1H), 9,12 (t, 1H), 9,27 (d, 1H).

Materiales de partida: Intermedio Int5.2; 4-bromo-3-etoxi-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)benzamida (Int11.6)

Ejemplo 02.8

4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino]-*N*-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-3-metoxibenzamida



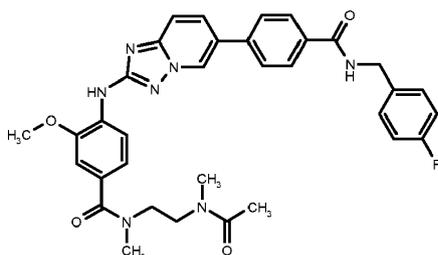
A una suspensión agitada de Int5.2 (250 mg) en tolueno (6,5 ml) y NMP (3,0 ml) se añadió Int10.5 (314 mg), aducto de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II) metil-*tert*-butiléter (57 mg) y X-Phos (34 mg), y el matraz se desgasificó dos veces y se volvió a llenar con argón. La mezcla se agitó durante 5

5 minutos a r.t. Se añadió fosfato de potasio en polvo (734 mg), y el matraz se desgasificó dos veces y se volvió a llenar con argón. La mezcla se calentó hasta reflujo durante 2 h. Se añadió agua, y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio), y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en gel de sílice de fase amínica seguida de la cromatografía en gel de sílice dio 210 mg del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,28 (s a., 6H), 3,50 (d, 2H), 3,92 (s, 3H), 4,46 (d, 2H), 4,94 (t, 1 H), 7,09 - 7,17 (m, 2H), 7,31 - 7,37 (m, 2H), 7,38 - 7,43 (m, 2H), 7,47 (dd, 1 H), 7,68 (dd, 1 H), 7,87 - 8,05 (m, 5H), 8,24 - 8,34 (m, 2H), 9,12 (t, 1 H), 9,26 (dd, 1 H).

Ejemplo 02.9

10 *N*-{2-[acetil(metil)amino]etil}-4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoil]-fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-3-metoxi-*N*-metilbenzamida

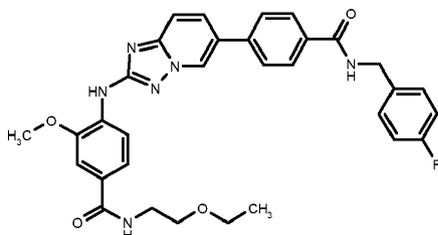


Comenzando con el Intermedio Int5.2 y *N*-{2-[acetil(metil)amino]etil}-4-bromo-3-metoxi-*N*-metilbenzamida (Int10.8), el Ejemplo 02.9 se preparó de forma análoga al procedimiento para la preparación del Ejemplo 02.8.

15 $^1\text{H-RMN}$ (500MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,97 (s, 3H), 2,72 - 3,15 (m, 6H), 3,55 (d a, 4H), 3,96 (s, 3H), 4,52 (d, 2H), 7,00 - 7,07 (m, 2H), 7,10 - 7,18 (m, 2H), 7,36 - 7,44 (m, 2H), 7,68 (d, 1 H), 7,90 (d, 2H), 7,96 - 8,06 (m, 4H), 8,33 (d, 1H), 8,89 (t, 1H), 9,18 (s, 1H).

Ejemplo 02.10

N-(2-etoxietil)-4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoil]fenil}[1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-3-metoxibenzamida

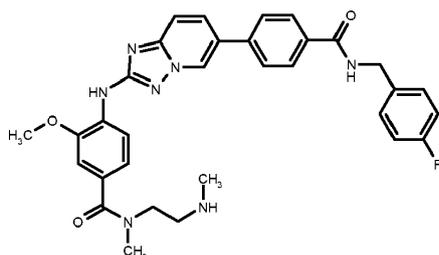


20 A una suspensión agitada de Int5.2 (100 mg) en tolueno (3,0 ml) y NMP (0,3 ml) en un tubo cerrado herméticamente se añadió Int10.6 (125 mg), aducto de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II) metil-*tert*-butiléter (23 mg), X-Phos (13 mg), y *tert*-butóxido de sodio (133 mg). El matraz se desgasificó dos veces y se volvió a llenar con argón. La mezcla se calentó hasta 130°C con un baño de aceite durante 2 h. Se añadió agua, y la mezcla de reacción se extrajo con una mezcla de DCM y metanol (100:1). La fase orgánica se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio), y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en gel de sílice de fase amínica dio un sólido que se trituró con etanol caliente para dar 70 mg del compuesto del título.

30 $^1\text{H-RMN}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,09 (t, 3H), 3,34 - 3,50 (m, 6H), 3,91 (s, 3H), 4,45 (d, 2H), 7,13 (t, 2H), 7,34 (dd, 2H), 7,47 - 7,56 (m, 2H), 7,69 (d, 1 H), 7,87 - 8,05 (m, 5H), 8,29 - 8,35 (m, 2H), 8,40 (t, 1 H), 9,12 (t, 1 H), 9,28 (s, 1 H).

Ejemplo 02.11

4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-3-metoxi-*N*-metil-*N*-[2-(metilamino)etil]benzamida

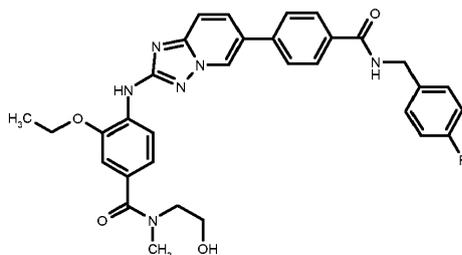


5 A una suspensión agitada de Ejemplo Intermedio Int16.2 (65 mg) en DCM (1 ml) se añadió TFA (0,5 ml). La mezcla se agitó a r.t. durante 2 h. Se añadió una disolución semisaturada de bicarbonato de sodio hasta que se alcanzó pH 9. El sólido precipitado se recogió mediante filtración. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice de fase amínica dio 38 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆, señales detectadas): δ [ppm]= 2,30 (s, 3H), 2,69 - 2,76 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 3,45 (t, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,52 (d, 2H), 7,04 - 7,18 (m, 4H), 7,41 (dd, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,96 - 8,06 (m, 4H), 8,31 (d, 1H), 8,84 - 8,91 (m, 1H), 9,18 (s, 1H).

Ejemplo 02.12

10 3-etoxi-4-[(6-{4-[(4-fluorobenzil)carbamoyl]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino]-N-(2-hidroxi-etil)-N-metilbenzamida

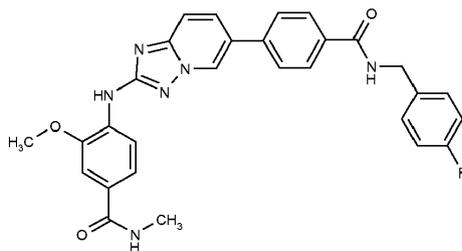


15 A una suspensión agitada de Int5.2 (100 mg) en tolueno (3,0 ml) y NMP (1,3 ml) se añadió Int11.11 (176 mg), aducto de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II) metil-*tert*-butiléter (16 mg) y X-Phos (9 mg), y el matraz se desgasificó dos veces y se volvió a llenar con argón. La mezcla se agitó durante 5 minutos a r.t. Se añadió fosfato de potasio en polvo (294 mg), y el matraz se desgasificó dos veces y se volvió a llenar con argón. La mezcla se calentó hasta reflujo durante 1 h. Se añadió agua, y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y metanol (10:1). La fase orgánica se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio), y el disolvente se eliminó a vacío. Se añadió etanol (5 ml) y ácido clorhídrico 2N (1 ml) al residuo, y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Se añadió una disolución semisaturada de bicarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio), y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en gel de sílice de fase amínica dio un sólido que se trituró con éter diisopropílico para dar 27 mg del compuesto del título.

25 ¹H-RMN (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,40 (t, 3H), 2,96 (s a., 3H), 3,32 - 3,63 (m, 4H), 4,13 (c, 2H), 4,45 (d, 2H), 4,79 (s a., 1H), 6,99 - 7,08 (m, 2H), 7,13 (t, 2H), 7,34 (dd, 2H), 7,67 (d, 1 H), 7,86 - 8,05 (m, 5H), 8,13 (s, 1 H), 8,28 (d, 1H), 9,12 (t, 1H), 9,26 (s, 1H).

Ejemplo 02.13

30 4-[(6-{4-[(4-fluorobenzil)carbamoyl]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino]-3-metoxi-N-metilbenzamida



30 A una suspensión agitada de Int5.2 (90 mg) en tolueno (3,0 ml) y NMP (0,4 ml) se añadió 4-bromo-3-metoxi-N-metilbenzamida (104 mg), aducto de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II) metil-*tert*-butiléter (14 mg) y X-Phos (8 mg), y el matraz se desgasificó dos veces y se

volvió a llenar con argón. La mezcla se agitó durante 5 minutos a r.t. Se añadió fosfato de potasio en polvo (254 mg), y el matraz se desgasificó dos veces y se volvió a llenar con argón. La mezcla se calentó hasta reflujo durante 3 h.

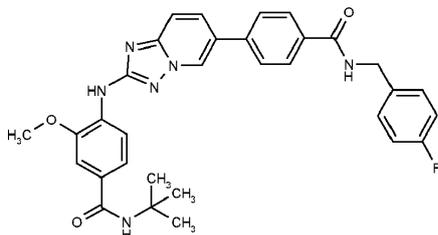
Se añadió agua, y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio), y el disolvente se eliminó a vacío.

- 5 La cromatografía en gel de sílice dio un sólido que se trituró con etanol caliente para dar 95 mg del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2,80 (d, 3H), 3,94 (s, 3H), 4,49 (d, 2H), 7,12 - 7,21 (m, 2H), 7,38 (dd, 2H), 7,48 - 7,56 (m, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,90 - 7,98 (m, 2H), 7,98 - 8,08 (m, 3H), 8,27 - 8,38 (m, 3H), 9,15 (t, 1 H), 9,31 (d, 1 H).

10 Ejemplo 02.14

N-terc-butil-4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino]-3-metoxibenzamida

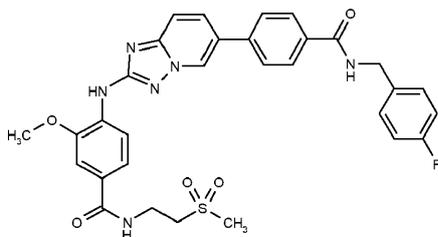


Comenzando con el Int5.2 y 4-bromo-*N-terc-butil-3-metoxibenzamida*, el Ejemplo 02.14 se preparó de forma análoga al procedimiento para la preparación del Ejemplo 02.13.

- 15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,40 (s, 9H), 3,95 (s, 3H), 4,49 (d, 2H), 7,12 - 7,21 (m, 2H), 7,38 (dd, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,72 (d, 1 H), 7,90 - 7,98 (m, 2H), 7,99 - 8,07 (m, 3H), 8,29 - 8,35 (m, 2H), 9,16 (t, 1H), 9,30 (d, 1H).

Ejemplo 02.15

- 20 4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino]-3-metoxi-*N*-[2-(metilsulfonil)etil]benzamida

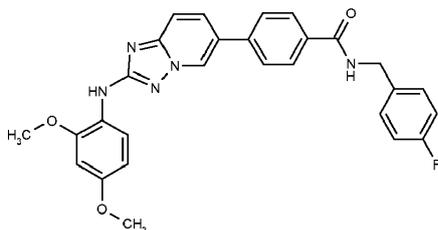


Comenzando con el Int5.2 y el Int10.13, el Ejemplo 02.15 se preparó de forma análoga al procedimiento para la preparación del Ejemplo 02.13.

- 25 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3,05 (s, 3H), 3,39 (t, 2H), 3,68 (c, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,49 (d, 2H), 7,11 - 7,21 (m, 2H), 7,38 (dd, 2H), 7,49 - 7,57 (m, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,91 - 7,98 (m, 2H), 7,98 - 8,08 (m, 3H), 8,37 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,64 (t, 1H), 9,16 (t, 1H), 9,31 (d, 1H).

Ejemplo 02.16

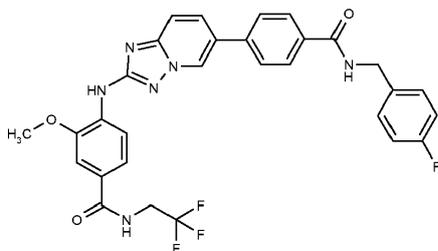
4-{2-[(2,4-dimetoxifenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}-*N*-(4-fluorobencil)benzamida



Comenzando con el Int5.2 y 1-bromo-2,4-dimetoxibenceno, el Ejemplo 02.16 se preparó de forma análoga al procedimiento para la preparación del Ejemplo 02.13. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,76 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 4,48 (d, 2H), 6,55 (dd, 1 H), 6,65 (d, 1 H), 7,12 - 7,21 (m, 2H), 7,33 - 7,41 (m, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,86 - 7,93 (m, 3H), 7,93 - 8,03 (m, 4H), 9,14 (t, 1H), 9,21 (d, 1H).

5 Ejemplo 02.17

4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino]-3-metoxi-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida

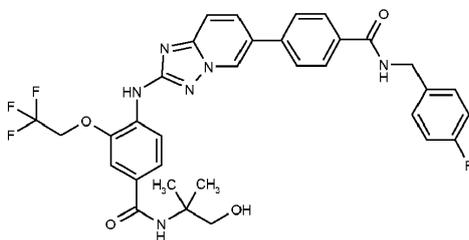


10 Comenzando con el Int5.2 y el Int10.12, el Ejemplo 02.17 se preparó de forma análoga al procedimiento para la preparación del Ejemplo 02.13.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,96 (s, 3H), 4,05 - 4,17 (m, 2H), 4,49 (d, 2H), 7,12 - 7,21 (m, 2H), 7,34 - 7,42 (m, 2H), 7,54 - 7,65 (m, 2H), 7,73 (d, 1 H), 7,91 - 7,98 (m, 2H), 7,99 - 8,08 (m, 3H), 8,39 (d, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,95 (t, 1H), 9,16 (t, 1H), 9,32 (d, 1H).

Ejemplo 02.18

15 4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino]-*N*-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-benzamida

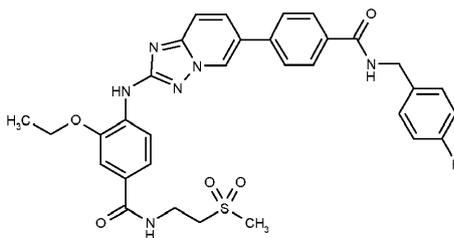


Comenzando con el Int5.2 y el Int12.5, el Ejemplo 02.18 se preparó de forma análoga al procedimiento para la preparación del Ejemplo 02.13.

20 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,33 (s, 6H), 3,54 (d, 2H), 4,49 (d, 2H), 4,90 - 5,00 (m, 3H), 7,12 - 7,21 (m, 2H), 7,34 - 7,44 (m, 3H), 7,57 - 7,64 (m, 2H), 7,73 (d, 1 H), 7,91 - 7,98 (m, 2H), 7,99 - 8,09 (m, 3H), 8,28 (s, 1 H), 8,35 (d, 1H), 9,16 (t, 1H), 9,30 (d, 1H).

Ejemplo 02.19

25 3-etoxi-4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino]-*N*-(2-(metilsulfonyl)etil)benzamida

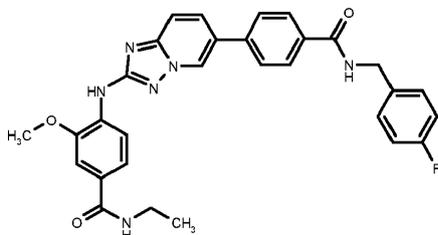


Comenzando con el Int5.2 y el Int11.12, el Ejemplo 02.19 se preparó de forma análoga al procedimiento para la preparación del Ejemplo 02.13.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,43 (t, 3H), 3,01 (s, 3H), 3,35 (t, 2H), 3,59 - 3,68 (m, 2H), 4,17 (c, 2H), 4,46 (d, 2H), 7,09 - 7,19 (m, 2H), 7,30 - 7,38 (m, 2H), 7,45 - 7,53 (m, 2H), 7,66 - 7,72 (m, 1 H), 7,87 - 7,93 (m, 2H), 7,96 - 8,05 (m, 3H), 8,26 (s, 1 H), 8,34 (d, 1 H), 8,59 (t, 1 H), 9,12 (t, 1 H), 9,27 (d, 1 H).

Ejemplo 02.20

- 5 *N*-etil-4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-3-metoxibenzamida

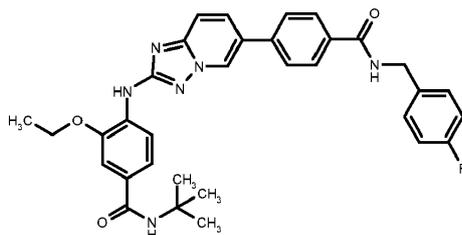


Comenzando con el Int5.2 y 4-bromo-*N*-etil-3-metoxi-benzamida, el Ejemplo 013.21 se preparó de forma análoga al procedimiento para la preparación del Ejemplo 02.13.

- 10 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,10 (t, 3H), 3,26 (c, 2H), 3,91 (s, 3H), 4,45 (d, 2H), 7,13 (t, 2H), 7,34 (dd, 2H), 7,46 - 7,52 (m, 2H), 7,68 (d, 1 H), 7,88 - 7,93 (m, 2H), 7,98 (d, 3H), 8,29 - 8,35 (m, 3H), 9,12 (t, 1 H), 9,28 (s, 1 H).

Ejemplo 02.21

- N*-*tert*-butil-3-etoxi-4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoil]fenil}[1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]benzamida

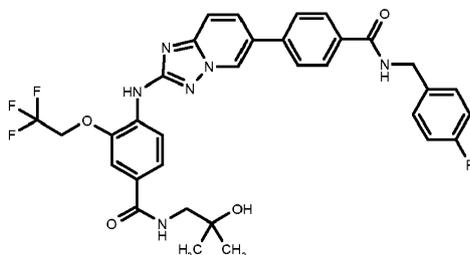


- 15 Comenzando con el Int5.2 y el Int11.3, el Ejemplo 02.21 se preparó de forma análoga al procedimiento para la preparación del Ejemplo 02.13.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,40 (s, 9H), 1,46 (t, 3H), 4,21 (c, 2H), 4,49 (d, 2H), 7,17 (t, 2H), 7,38 (dd, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,90 - 7,98 (m, 2H), 7,99 - 8,08 (m, 3H), 8,21 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 9,16 (t, 1H), 9,30 (s, 1H).

- 20 **Ejemplo 02.22**

- 4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida

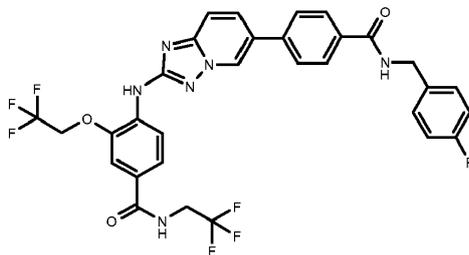


- 25 Comenzando con el Int5.2 y el Int12.6, el Ejemplo 02.22 se preparó de forma análoga al procedimiento para la preparación del Ejemplo 02.13.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,12 (s, 6H), 3,28 (d, 2H), 4,49 (d, 2H), 4,60 (s, 1 H), 4,95 (c, 2H), 7,17 (t, 2H), 7,38 (dd, 2H), 7,63 - 7,78 (m, 3H), 7,91 - 7,99 (m, 2H), 7,99 - 8,09 (m, 3H), 8,19 (t, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 8,37 (d, 1 H), 9,15 (t, 1H), 9,31 (s, 1H).

Ejemplo 02.23

4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino]-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida

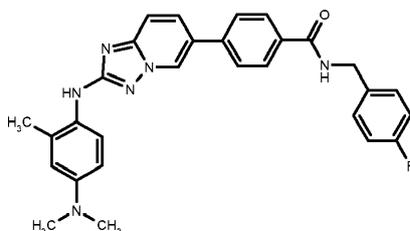


5 Comenzando con el Int5.2 y el Int12.4, el Ejemplo 02.23 se preparó de forma análoga al procedimiento para la preparación del Ejemplo 02.13.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 4,06 - 4,20 (m, 2H), 4,49 (d, 2H), 4,95 (c, 2H), 7,11 - 7,21 (m, 2H), 7,33 - 7,43 (m, 2H), 7,67 - 7,78 (m, 3H), 7,92 - 7,98 (m, 2H), 7,99 - 8,09 (m, 3H), 8,38 - 8,46 (m, 2H), 8,94 (t, 1H), 9,16 (t, 1H), 9,29 - 9,35 (m, 1H).

Ejemplo 02.24

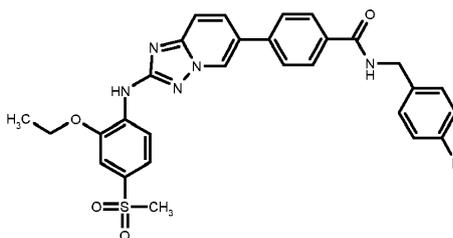
10 4-(2-{[4-(dimetilamino)-2-metilfenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-6-il)-*N*-(4-fluorobencil)benzamida



15 Comenzando con el Int5.2 y 4-bromo-*N,N,N*,3-trimetilanilina, el Ejemplo 02.24 se preparó de forma análoga al procedimiento para la preparación del Ejemplo 02.13. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2,22 (s, 3H), 2,86 (s, 6H), 4,48 (d, 2H), 6,53 - 6,64 (m, 2H), 7,11 - 7,20 (m, 2H), 7,33 - 7,41 (m, 3H), 7,51 (d, 1H), 7,84 - 7,93 (m, 3H), 7,96 - 8,03 (m, 2H), 8,24 (s, 1H), 9,10 (d, 1H), 9,12 (t, 1H).

Ejemplo 02.25

4-(2-{[2-etoxi-4-(metilsulfonyl)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-6-il)-*N*-(4-fluorobencil)benzamida

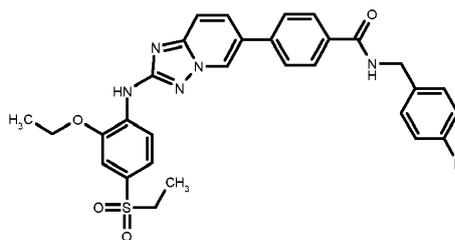


20 Comenzando con el Int5.2 y el Int11.15, el Ejemplo 02.25 se preparó de forma análoga al procedimiento para la preparación del Ejemplo 01.32.

$^1\text{H-RMN}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,44 (t, 3H), 3,16 (s, 3H), 4,22 (c, 2H), 4,46 (d, 2H), 7,05 - 7,17 (m, 2H), 7,31 - 7,38 (m, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,87 - 8,05 (m, 5H), 8,49 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 9,10 (t, 1H), 9,27 (dd, 1H).

Ejemplo 02.26

25 4-(2-{[2-etoxi-4-(etilsulfonyl)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-6-il)-*N*-(4-fluorobencil)benzamida

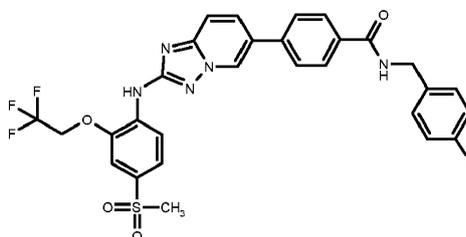


Comenzando con el Int5.2 y el Int11.17, el Ejemplo 02.26 se preparó de forma análoga al procedimiento para la preparación del Ejemplo 01.33.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,08 (t, 3H), 1,43 (t, 3H), 3,23 (c, 2H), 4,21 (c, 2H), 4,45 (d, 2H), 7,06 - 7,19 (m, 2H), 7,28 - 7,39 (m, 3H), 7,47 (dd, 1 H), 7,72 (d, 1 H), 7,85 - 8,08 (m, 5H), 8,50 (d, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 9,12 (t, 1 H), 9,28 (d, 1H).

Ejemplo 02.27

N-(4-fluorobencil)-4-(2-[[4-(metilsulfonil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenil]amino][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)benzamida

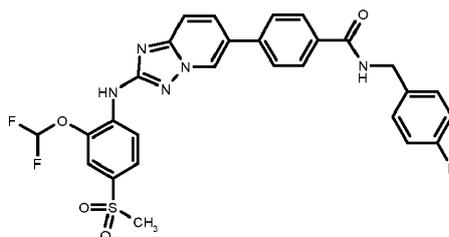


- 10 Comenzando con el Int5.2 y el Int12.9, el Ejemplo 02.27 se preparó de forma análoga al procedimiento para la preparación del Ejemplo 01.32.

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,17 (s, 3H), 4,46 (d, 2H), 5,00 (c, 2H), 7,06 - 7,19 (m, 2H), 7,34 (dd, 2H), 7,56 - 7,67 (m, 2H), 7,73 (d, 1 H), 7,85 - 8,09 (m, 5H), 8,50 (d, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 9,10 (t, 1 H), 9,28 (s, 1 H).

Ejemplo 02.28

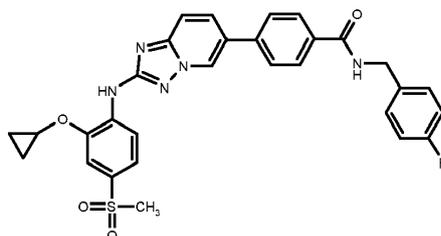
- 15 4-(2-[[2-(difluorometoxi)-4-(metilsulfonil)fenil]amino][1,2,4]triazolo-[1,5-*a*]piridin-6-il)-*N*-(4-fluorobencil)benzamida



- 20 Comenzando con el Int5.2 y el Int17.3, el Ejemplo 02.28 se preparó de forma análoga al procedimiento para la preparación del Ejemplo 01.27. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,23 (s, 3H), 4,49 (d, 2H), 7,13 - 7,20 (m, 2H), 7,28 (t, 1H), 7,35 - 7,41 (m, 2H), 7,71 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,92 - 7,98 (m, 2H), 8,00 - 8,05 (m, 2H), 8,08 (dd, 1 H), 8,66 (d, 1 H), 9,14 (t, 1 H), 9,29 - 9,33 (m, 1H), 9,51 (s, 1H).

Ejemplo 02.29

4-(2-[[2-(ciclopropiloxi)-4-(metilsulfonil)fenil]amino][1,2,4]triazolo-[1,5-*a*]piridin-6-il)-*N*-(4-fluorobencil)benzamida

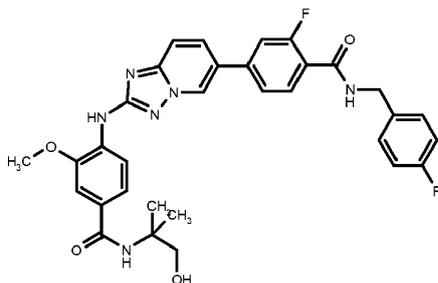


Comenzando con el Int5.2 y el Int18.3, el Ejemplo 02.29 se preparó de forma análoga al procedimiento para la preparación del Ejemplo 01.37.

¹H-RMN (500MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0,83 - 0,96 (m, 4H), 3,21 (s, 3H), 4,13 (tt, 1 H), 4,50 (d, 2H), 7,13 - 7,21 (m, 2H), 7,39 (dd, 2H), 7,59 (dd, 1 H), 7,73 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,93 - 8,05 (m, 4H), 8,07 (dd, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,68 (s, 1H), 9,16 (t, 1H), 9,32 (d, 1H).

Ejemplo 03.1

2-fluoro-*N*-(4-fluorobencil)-4-[2-({4-[(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-carbamoil]-2-metoxifenil}amino)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il]-benzamida

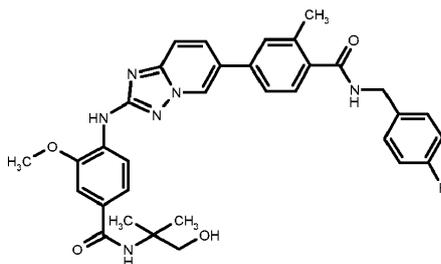


10 A una suspensión agitada de Int6.2 (100 mg) en tolueno (4,0 ml) y NMP (1,0 ml) en un tubo cerrado herméticamente se añadió Int10.5 (119 mg), aducto de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)-fenil]paladio(II) metil-*terc*-butiléter (22 mg), X-Phos (13 mg), y fosfato de potasio en polvo (280 mg). El matraz se desgasificó dos veces y se volvió a llenar con argón. La mezcla se calentó hasta 130°C con un baño de aceite durante 2 h. Se añadió una mezcla de DCM y metanol (100:1), los sólidos se eliminaron mediante filtración, y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en gel de sílice de fase amínica dio un sólido que se trituró con acetato de etilo para dar 40 mg del compuesto del título.

¹H-RMN (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,29 (s, 6H), 3,49 (d, 2H), 3,92 (s, 3H), 4,44 (d, 2H), 4,92 (t, 1H), 7,08 - 7,21 (m, 2H), 7,30 - 7,51 (m, 5H), 7,63 - 7,75 (m, 3H), 7,82 (d, 1 H), 8,02 (dd, 1 H), 8,24 - 8,37 (m, 2H), 8,85 - 8,96 (m, 1 H), 9,32 (d, 1H).

20 Ejemplo 04.1

N-(4-fluorobencil)-4-[2-({4-[(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)carbamoil]-2-metoxifenil}amino)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il]-2-metilbenzamida

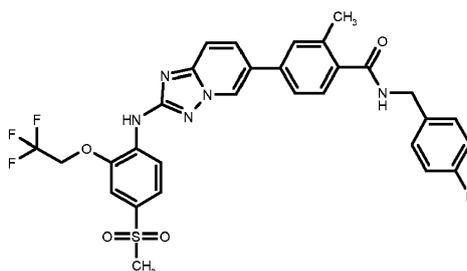


25 A una suspensión agitada de Int7.2 (100 mg) en tolueno (4,0 ml) y NMP (1,0 ml) en un tubo cerrado herméticamente se añadió Int10.5 (120 mg), aducto de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)-fenil]paladio(II) metil-*terc*-butiléter (22 mg), X-Phos (13 mg), y fosfato de potasio en polvo (282 mg). El matraz se desgasificó dos veces y se volvió a llenar con argón. La mezcla se calentó hasta 130°C con un baño de aceite durante 2 h. Se añadió una mezcla de DCM y metanol (100:1), los sólidos se eliminaron mediante filtración, y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en gel de sílice de fase amínica dio 45 mg del compuesto del título.

30 ¹H-RMN (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,29 (s, 6H), 2,39 (s, 3H), 3,49 (d, 2H), 3,92 (s, 3H), 4,41 (d, 2H), 4,89 - 4,97 (m, 1H), 7,09 - 7,21 (m, 2H), 7,31 - 7,50 (m, 6H), 7,61 - 7,73 (m, 3H), 7,96 (dd, 1 H), 8,23 - 8,35 (m, 2H), 8,85 (t, 1 H), 9,19 (dd, 1H).

Ejemplo 04.2

35 *N*-(4-fluorobencil)-2-metil-4-[2-({4-(metilsulfonyl)-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)fenil}amino)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il]benzamida

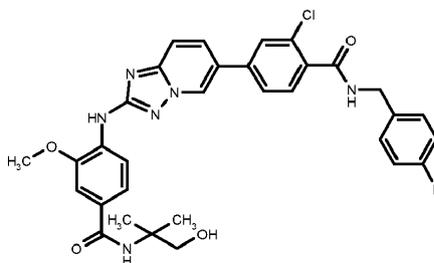


Comenzando con el Int7.2 y el Int12.9, el Ejemplo 04.2 se preparó de forma análoga al procedimiento para la preparación del Ejemplo 04.1.

5 $^1\text{H-RMN}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 2,39 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 4,41 (d, 2H), 5,00 (c, 2H), 7,09 - 7,21 (m, 2H), 7,32 - 7,40 (m, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,58 - 7,76 (m, 5H), 8,00 (dd, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,84 (t, 1H), 9,22 (dd, 1H).

Ejemplo 05.1

2-cloro-*N*-(4-fluorobencil)-4-[2-({4-[(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-carbamoi]l}-2-metoxifenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il]-benzamida

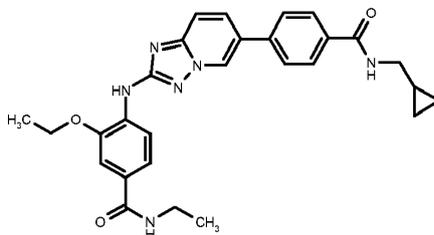


10 A una suspensión agitada de Int8.2 (100 mg) en tolueno (3,0 ml) y NMP (0,3 ml) en un tubo cerrado herméticamente se añadió Int10.5 (115 mg), aducto de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)-fenil]paladio(II) metil-*terc*-butiléter (221 mg), X-Phos (12 mg), y fosfato de potasio en polvo (268 mg). El matraz se desgasificó dos veces y se volvió a llenar con argón. La mezcla se calentó hasta 100°C con un baño de aceite durante 3 h. Se añadió una mezcla de DCM y metanol (100:1), los sólidos se eliminaron mediante filtración, y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en gel de sílice de fase amínica seguida de HPLC de fase inversa preparativa dio un sólido que se recrystalizó en DCM y éter diisopropílico para dar 35 mg del compuesto del título.

15 $^1\text{H-RMN}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,29 (s, 6H), 3,50 (d, 2H), 3,92 (s, 3H), 4,43 (d, 2H), 4,92 (t, 1H), 7,09 - 7,21 (m, 2H), 7,34 - 7,43 (m, 4H), 7,46 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,94 - 8,04 (m, 2H), 8,25 - 8,35 (m, 2H), 9,02 (t, 1 H), 9,30 (d, 1 H).

Ejemplo 06.1

4-[(6-{4-[(ciclopropilmetil)carbamoi]l}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-3-etoxi-*N*-etilbenzamida

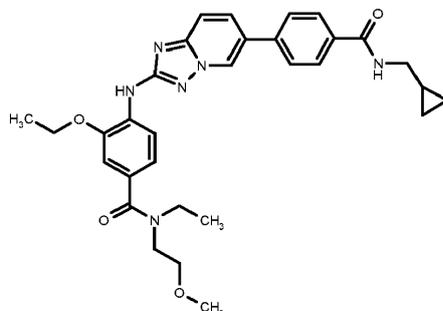


25 A una suspensión agitada de Int5.4 (1500 mg) en tolueno (44,0 ml) y NMP (9,0 ml) se añadió 4-bromo-3-etoxi-*N*-etilbenzamida (Int11.4) (1762 mg), aducto de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II) metil-*terc*-butiléter (242 mg) y X-Phos (140 mg). El matraz se desgasificó dos veces y se volvió a llenar con argón. La mezcla se agitó a r.t. durante 5 minutos. Se añadió *terc*-butóxido de sodio (2,35 g), el matraz se desgasificó dos veces y se volvió a llenar con argón, y la mezcla se calentó hasta reflujo durante 2 h. Se añadió agua, y el sólido precipitado se aisló mediante filtración. La cromatografía en gel de sílice de fase amínica dio un sólido que se trituró con DCM para dar 2,2 g del compuesto del título.

¹H-RMN (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0,16 - 0,25 (m, 2H), 0,36 - 0,45 (m, 2H), 0,95 - 1,05 (m, 1H), 1,10 (t, 3H), 1,42 (t, 3H), 3,14 (t, 2H), 3,20 - 3,28 (m, 2H), 4,17 (c, 2H), 7,43 - 7,53 (m, 2H), 7,67 (d, 1H), 7,82 - 8,05 (m, 5H), 8,19 (s, 1 H), 8,31 (d, 2H), 8,62 (t, 1 H), 9,27 (d, 1 H).

Ejemplo 06.2

- 5 4-[(6-{4-[(ciclopropilmetil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino]-3-etoxi-N-etil-N-(2-metoxietil)benzamida

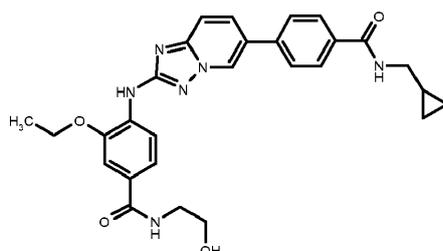


- 10 A una suspensión agitada de Int5.4 (96 mg) en tolueno (3,0 ml) se añadió 4-bromo-3-etoxi-N-etil-N-(2-metoxietil)benzamida (Int11.9) (206 mg), aducto de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)-fenil]paladio(II) metil-*tert*-butiléter (13 mg) y X-Phos (8 mg), y el matraz se desgasificó dos veces y se volvió a llenar con argón. La mezcla se agitó durante 5 minutos a r.t. Se añadió *tert*-butóxido de sodio (150 mg), y el matraz se desgasificó dos veces y se volvió a llenar con argón. La mezcla se calentó hasta reflujo durante 2 h. Se añadió agua, y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio), y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en gel de sílice seguida de cromatografía en gel de sílice de fase amínica dio un sólido que se trituró con una mezcla de acetato de etilo y hexano para dar 62 mg del compuesto del título.

15 ¹H-RMN (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0,17 - 0,25 (m, 2H), 0,36 - 0,47 (m, 2H), 0,92 - 1,14 (m, 4H), 1,40 (t, 3H), 3,14 (t, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,31 - 3,58 (m, 6H), 4,13 (c, 2H), 6,93 - 7,05 (m, 2H), 7,66 (d, 1H), 7,85 - 7,97 (m, 4H), 8,00 (dd, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,62 (t, 1H), 9,26 (s, 1H).

20 Ejemplo 06.3

- 4-[(6-{4-[(ciclopropilmetil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino]-3-etoxi-N-(2-hidroxietil)benzamida

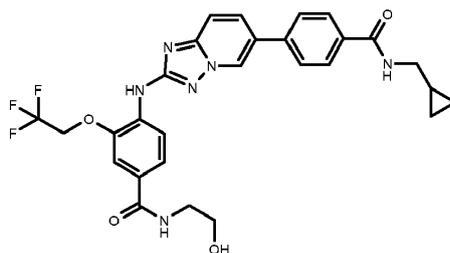


- 25 A una suspensión agitada de Int5.4 (80 mg) en tolueno (4,0 ml) y NMP (1,0 ml) en un tubo cerrado herméticamente se añadió Int11.5 (112 mg), aducto de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II) metil-*tert*-butiléter (22 mg), X-Phos (13 mg), y fosfato de potasio en polvo (276 mg). El matraz se desgasificó dos veces y se volvió a llenar con argón. La mezcla se calentó hasta 130°C con un baño de aceite durante 2 h. Se añadió una mezcla de DCM y metanol (100:1), los sólidos se eliminaron mediante filtración, y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en gel de sílice de fase amínica dio un sólido que se trituró con etanol caliente para dar 75 mg del compuesto del título.

- 30 ¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0,18 - 0,24 (m, 2H), 0,38 - 0,44 (m, 2H), 0,96 - 1,08 (m, 1H), 1,43 (t, 3H), 3,14 (t, 2H), 3,30 - 3,34 (m, 2H), 3,48 (c, 2H), 4,17 (c, 2H), 4,69 - 4,74 (m, 1 H), 7,47 - 7,54 (m, 2H), 7,68 (dd, 1 H), 7,86 - 7,98 (m, 4H), 8,01 (dd, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,28 - 8,36 (m, 2H), 8,62 (t, 1H), 9,28 (dd, 1H).

Ejemplo 06.4

- 35 4-[(6-{4-[(ciclopropilmetil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino]-N-(2-hidroxietil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida



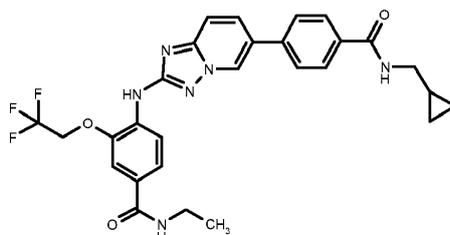
Comenzando con el Intermedio Int5.4 y 4-bromo-*N*-(2-hidroxietil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida (Int12.3), el Ejemplo 06.4 se preparó de forma análoga al procedimiento para la preparación del Ejemplo 06.3.

5 $^1\text{H-RMN}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0,17 - 0,24 (m, 2H), 0,36 - 0,45 (m, 2H), 0,96 - 1,07 (m, 1H), 3,14 (t, 2H), 3,30 - 3,35 (m, 2H), 3,44 - 3,52 (m, 2H), 4,70 - 4,78 (m, 1 H), 4,90 (c, 2H), 7,58 - 7,73 (m, 3H), 7,87 - 7,98 (m, 4H), 8,02 (dd, 1 H), 8,26 - 8,37 (m, 3H), 8,63 (t, 1 H), 9,29 (dd, 1 H).

Materiales de partida: Intermedio Int5.4; 4-bromo-*N*-(2-hidroxietil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida (Int12.3)

Ejemplo 06.5

10 4-[(6-{4-[(ciclopropilmetil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]-piridin-2-il)amino]-*N*-etil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida

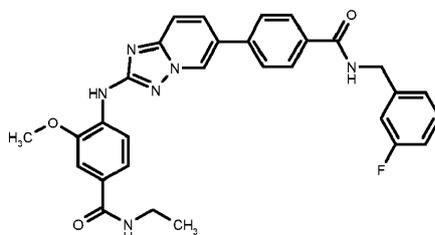


15 Se premezclaron 4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-*N*-(ciclopropilmetil)benzamida Int5.4 (100 mg, 76% de pureza), *N*-etil-4-yodo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida Int14.2 (111 mg), cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II) (18 mg), X-Phos (12 mg), y *tert*-butóxido de sodio (43,4 mg), y se añadió tolueno desgasificado (1,5 ml). La mezcla se calentó durante 6 h hasta 130°C. Subsiguientemente, se añadió DCM, y la mezcla se lavó con disolución sat. acuosa de carbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y el disolvente se evaporó. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: gradiente de acetato de etilo/ciclohexano 4:1 hasta 8:1). El producto se trituró con DCM/*tert* butil metiléter/pentano y se recogió mediante filtración con succión para producir 30 mg (21%) del compuesto del título.

20 $^1\text{H-RMN}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0,22 - 0,28 (m, 2H), 0,41 - 0,49 (m, 2H), 1,00 - 1,11 (m, 1H), 1,15 (t, 3H), 3,18 (t, 2H), 3,26 - 3,37 (m, 2H), 4,93 (c, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,90 - 8,02 (m, 4H), 8,06 (d, 1H), 8,31 (s, 1 H), 8,32 - 8,40 (m, 2H), 8,66 (t, 1 H), 9,32 (s, 1 H).

Ejemplo 07.1

N-etil-4-[(6-{4-[(3-fluorobencil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]-piridin-2-il)amino]-3-metoxibenzamida



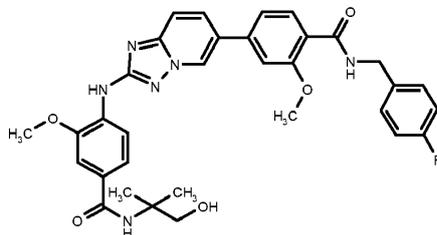
25 Comenzando con el Int5.8 y 4-bromo-*N*-etil-3-metoxi-benzamida, el Ejemplo 07.1 se preparó de forma análoga al procedimiento para la preparación del

Ejemplo 02.13.

30 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,14 (t, 3H), 3,25 - 3,32 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,53 (d, 2H), 7,04 - 7,12 (m, 1 H), 7,12 - 7,22 (m, 2H), 7,35 - 7,43 (m, 1 H), 7,48 - 7,57 (m, 2H), 7,72 (d, 1 H), 7,91 - 8,00 (m, 2H), 8,00 - 8,10 (m, 3H), 8,31 - 8,40 (m, 3H), 9,19 (t, 1 H), 9,32 (s, 1 H).

Ejemplo 08.1

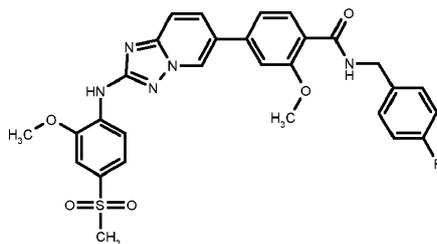
N-(4-fluorobencil)-4-[2-({4-[(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)carbamoil]-2-metoxifenil}amino)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il]-2-metoxibenzamida



- 5 A una suspensión agitada de Int9.2 (100 mg) en tolueno (3,0 ml) y NMP (1,0 ml) se añadió Int10.5 (115 mg), aducto de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II) metil-*tert*-butiléter (21 mg) y X-Phos (12 mg) y fosfato de potasio en polvo (271 mg). El matraz se desgasificó dos veces y se volvió a llenar con argón. La mezcla se calentó hasta reflujo durante 3 h. El disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en gel de sílice de fase amínica seguida de HPLC de fase inversa preparativa dio 200 mg del compuesto del título.
- 10 $^1\text{H-RMN}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1,29 (s, 6H), 3,49 (d, 2H), 3,92 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 4,47 (d, 2H), 4,92 (t, 1H), 7,04 - 7,19 (m, 2H), 7,30 - 7,54 (m, 7H), 7,68 (d, 1 H), 7,82 (d, 1 H), 8,02 (dd, 1 H), 8,25 - 8,34 (m, 2H), 8,74 (t, 1 H), 9,33 (s, 1H).

Ejemplo 09.1

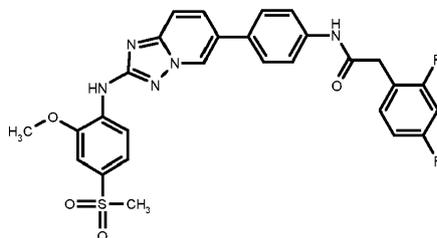
N-(4-fluorobencil)-2-metoxi-4-(2-([2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil]-amino)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)benzamida



- 15 Comenzando con el Int9.2 y el Int10.11, el Ejemplo 09.1 se preparó de forma análoga al procedimiento para la preparación del Ejemplo 01.32.
- 20 $^1\text{H-RMN}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 3,17 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 4,47 (d, 2H), 7,08 - 7,18 (m, 2H), 7,30 - 7,39 (m, 2H), 7,40 - 7,47 (m, 2H), 7,49 - 7,55 (m, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,05 (dd, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,74 (t, 1H), 9,35 (d, 1H).

Ejemplo 10.1

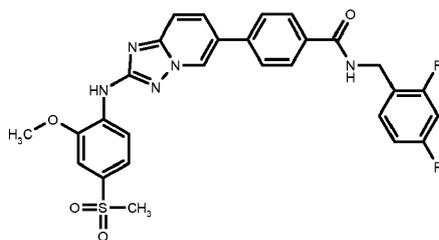
2-(2,4-difluorofenil)-*N*-[4-(2-([2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil]-amino)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)fenil]acetamida



- 25 Comenzando con el Int3.6 y el Int10.11, el Ejemplo 10.1 se preparó de forma análoga al procedimiento para la preparación del Ejemplo 01.32.
- $^1\text{H-RMN}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 3,16 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 6,98 - 7,08 (m, 1H), 7,19 (td, 1H), 7,37 - 7,47 (m, 2H), 7,52 (dd, 1H), 7,61 - 7,79 (m, 5H), 7,93 (dd, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,11 (d, 1H), 10,31 (s, 1 H).

Ejemplo 11.1

- 30 *N*-(2,4-difluorobencil)-4-(2-([2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil]amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)benzamida



Comenzando con el Int5.7 y el Int10.11, el Ejemplo 11,1 se preparó de forma análoga al procedimiento para la preparación del Ejemplo 1.27.

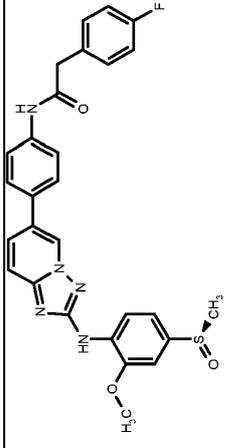
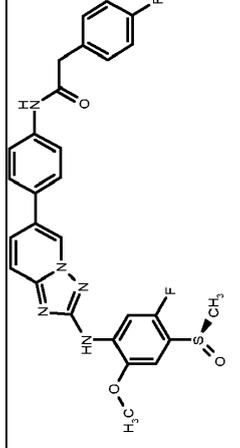
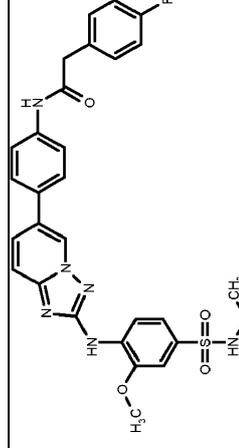
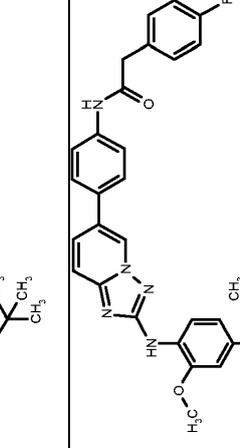
5 $^1\text{H-RMN}$ (400M Hz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3,20 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 4,51 (d, 2H), 7,07 (t, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,40 - 7,50 (m, 2H), 7,56 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,92 - 7,98 (m, 2H), 7,99 - 8,09 (m, 3H), 8,52 (d, 1H), 8,69 (s, 1H), 9,11 (t, 1H), 9,31 (s, 1H).

Los siguientes Ejemplos se prepararon de forma análoga a los procedimientos descritos anteriormente:

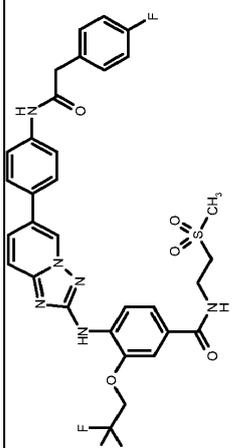
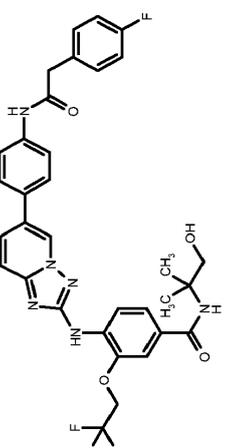
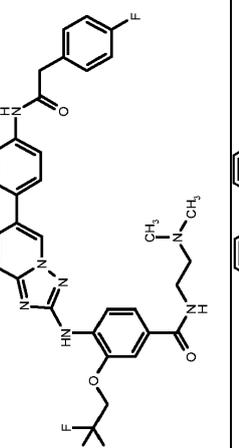
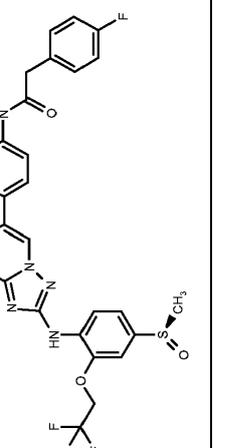
Ejemplo nº	Nombre	¹ H RMN	Estructura	MW
Ejemplo 12.01	4-[[6-(4-[(4-fluorofenil)-acetilamino]fenil)]1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-3-metoxi-N-(2-metoxietil)benzamida	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 3,28 (s, 3H), 3,39 - 3,53 (m, 4H), 3,68 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 7,12 - 7,22 (m, 2H), 7,33 - 7,43 (m, 2H), 7,50 - 7,58 (m, 2H), 7,67 (d, 1H), 7,74 (c, 4H), 7,94 (dd, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,42 (t, 1H), 9,14 (d, 1H), 10,32 (s, 1H).		568,6
Ejemplo 12.02	4-[[6-(4-[(4-fluorofenil)-acetilamino]fenil)]1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-3-metoxi-N,N-dimetilbenzamida	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 2,99 (s, 6H), 3,68 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 7,01 - 7,11 (m, 2H), 7,12 - 7,22 (m, 2H), 7,31 - 7,43 (m, 2H), 7,66 (d, 1H), 7,69 - 7,80 (m, 4H), 7,93 (dd, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 9,11 (d, 1H), 10,30 (s, 1H).		538,6
Ejemplo 12.03	4-[[6-(4-[(4-fluorofenil)-acetilamino]fenil)]1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-3-metoxi-N-[2-(metilsulfonil)etil]benzamida	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 3,04 (s, 3H), 3,39 (t, 2H), 3,62 - 3,74 (m, 4H), 3,95 (s, 3H), 7,16 (t, 2H), 7,38 (dd, 2H), 7,48 - 7,57 (m, 2H), 7,63 - 7,80 (m, 5H), 7,94 (dd, 1H), 8,28 - 8,41 (m, 2H), 8,61 (t, 1H), 9,13 (s, 1H), 10,30 (s, 1H).		616,7
Ejemplo 12.04	4-[[6-(4-[(4-fluorofenil)-acetilamino]fenil)]1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-3-metoxibenzamida	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 3,68 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 7,11 - 7,20 (m, 2H), 7,23 (s a., 1H), 7,38 (dd, 2H), 7,51 - 7,61 (m, 2H), 7,64 - 7,80 (m, 5H), 7,88 (s a., 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,28 - 8,38 (m, 2H), 9,16 (s, 1H), 10,32 (s, 1H).		510,5

Ejemplo nº	Nombre	¹ H RMN	Estructura	MW
Ejemplo 12.05	<i>N</i> -(2-fluoroetil)-4-[[6-(4-[(4-fluorofenil)acetil]amino)fenil]1,2,4-triazolo[1,5- <i>a</i>]piridin-2-il]amino]-3-metoxibenzamida	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 3,50 - 3,58 (m, 1H), 3,61 (d, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,49 (t, 1H), 4,61 (t, 1H), 7,17 (t, 2H), 7,38 (dd, 2H), 7,50 - 7,61 (m, 2H), 7,64 - 7,81 (m, 5H), 7,95 (dd, 1H), 8,29 - 8,40 (m, 2H), 8,59 (t, 1H), 9,15 (s, 1H), 10,32 (s, 1H).		556,6
Ejemplo 12.06	<i>N</i> -etil-4-[[6-(4-[(4-fluorofenil)acetil]amino)fenil]1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]piridin-2-il]amino]-3-metoxi- <i>N</i> -metilbenzamida	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1,13 (t, 3H), 2,95 (s, 3H), 3,35 - 3,49 (m, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 6,99 - 7,09 (m, 2H), 7,16 (t, 2H), 7,38 (dd, 2H), 7,66 (d, 1H), 7,69 - 7,81 (m, 4H), 7,93 (dd, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 9,12 (s, 1H), 10,31 (s, 1H).		552,6
Ejemplo 12.07	<i>N</i> -(2,2-difluoroetil)-4-[[6-(4-[(4-fluorofenil)acetil]amino)fenil]1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]piridin-2-il]amino]-3-metoxibenzamida	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 3,68 (s, 4H), 3,95 (s, 3H), 5,95 - 6,30 (m, 1H), 7,12 - 7,21 (m, 2H), 7,32 - 7,42 (m, 2H), 7,50 - 7,62 (m, 2H), 7,65 - 7,80 (m, 5H), 7,95 (dd, 1H), 8,34 - 8,41 (m, 2H), 8,74 (t, 1H), 9,15 (d, 1H), 10,32 (s, 1H).		574,6
Ejemplo 12.08	<i>N</i> -[2-(dimetilamino)etil]-4-[[6-(4-[(4-fluorofenil)acetil]amino)fenil]1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]piridin-2-il]amino]-3-metoxi- <i>N</i> -metilbenzamida	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1,90 - 2,33 (m, 6H), 2,38 - 2,48 (m, 2H), 2,91 - 3,04 (m, 3H), 3,65 - 3,70 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 6,99 - 7,08 (m, 2H), 7,12 - 7,22 (m, 2H), 7,36 - 7,44 (m, 2H), 7,66 (d, 1H), 7,73 (c, 4H), 7,93 (dd, 1H), 8,21 - 8,26 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 9,12 (d, 1H), 10,32 (s, 1H).		595,7

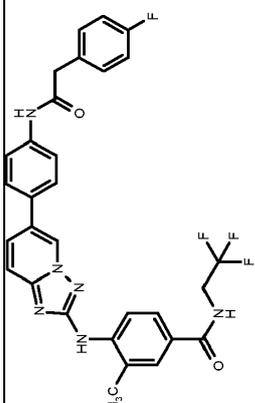
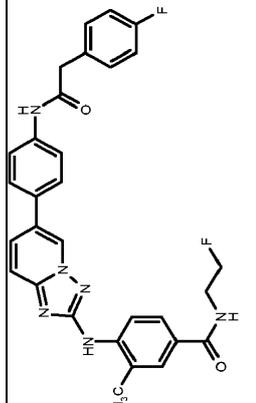
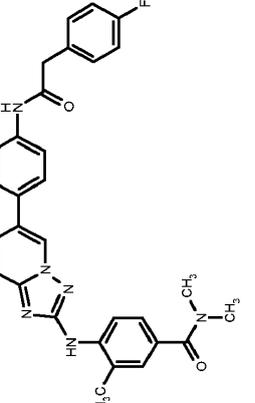
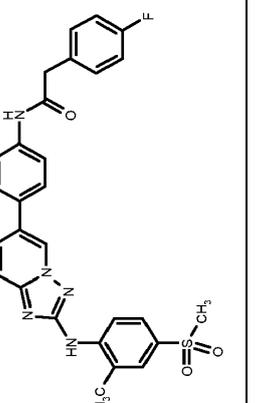
Ejemplo n°	Nombre	¹ H-RMN	Estructura	MW
Ejemplo 12.09	4-[[6-(4-[[4-fluorofenil]-acetilamino]fenil)]1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]piridin-2-il]amino]-3-metoxi- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(2,2,2-trifluoroetil)benzamida	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm] = 3,11 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 4,26 - 4,40 (m, 2H), 7,06 - 7,12 (m, 2H), 7,12 - 7,20 (m, 2H), 7,35 - 7,41 (m, 2H), 7,64 - 7,69 (m, 1H), 7,69 - 7,78 (m, 4H), 7,94 (dd, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 9,07 - 9,16 (m, 1H), 10,30 (s, 1H).		606,6
Ejemplo 12.10	<i>N</i> -[2-(dimetilamino)etil]-4-[[6-(4-[[4-fluorofenil]-acetilamino]fenil)]1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]piridin-2-il]amino]-3-metoxibenzamida	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm] = 2,23 (s, 6H), 2,46 (qt, 2H), 3,35 - 3,41 (c, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 7,16 (t, 2H), 7,38 (dd, 2H), 7,48 - 7,56 (m, 2H), 7,67 (d, 1H), 7,69 - 7,79 (m, 4H), 7,94 (dd, 1H), 8,25 - 8,32 (m, 2H), 8,34 (d, 1H), 9,13 (s, 1H), 10,30 (s, 1H).		581,6
Ejemplo 12.11	4-[[6-(4-[[4-fluorofenil]-acetilamino]fenil)]1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]piridin-2-il]amino]- <i>N</i> -(3-fluoro-propil)-3-metoxibenzamida	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm] = 1,83 - 2,02 (m, 2H), 3,34 - 3,43 (m, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,47 (t, 1H), 4,59 (t, 1H), 7,16 (t, 2H), 7,38 (dd, 2H), 7,50 - 7,56 (m, 2H), 7,67 (d, 1H), 7,74 (c, 4H), 7,94 (dd, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,42 (t, 1H), 9,13 (d, 1H), 10,30 (s, 1H).		570,6
Ejemplo 12.12	<i>N</i> -[4-(2-[[5-fluoro-2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]amino]1,2,4]-triazolo[1,5- <i>a</i>]piridin-6-il]fenil]-2-(4-fluoro-fenil)acetamida	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm] = 3,21 - 3,27 (m, 3H), 3,64 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 7,08 - 7,17 (m, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,34 (dd, 2H), 7,63 - 7,79 (m, 5H), 7,95 (dd, 1H), 8,42 (d, 1H), 9,06 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 10,28 (s, 1H).		563,6

Ejemplo nº	Nombre	¹ H-RMN	Estructura	MW
Ejemplo 12.13	N-[4-(2-(4-fluorofenil)-N-[4-(2-{2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenilamino}-1,2,4-triazolo[1,5-a]piridin-6-il)fenil]acetamida	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 2,71 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 7,07 - 7,17 (m, 2H), 7,21 - 7,40 (m, 4H), 7,59 - 7,77 (m, 5H), 7,89 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 9,09 (d, 1H), 10,28 (s, 1H).		529,6
Ejemplo 12.14	N-[4-(2-{[5-fluoro-2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenilamino][1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-fenil]-2-(4-fluorofenil)acetamida	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 2,79 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 7,07 - 7,18 (m, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,29 - 7,41 (m, 2H), 7,61 - 7,76 (m, 5H), 7,93 (dd, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,72 (s, 1H), 9,14 (d, 1H), 10,28 (s, 1H).		547,6
Ejemplo 12.15	N-[4-(2-{[4-(terc-butilsulfamoi)-2-metoxifenilamino][1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-6-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)acetamida	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1,14 (s, 9H), 3,68 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 7,10 - 7,21 (m, 3H), 7,29 - 7,48 (m, 4H), 7,64 (d, 1H), 7,68 - 7,80 (m, 4H), 7,89 - 7,98 (m, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,73 (d, 1H), 9,00 (s, 1H), 10,30 (s, 1H).		602,7
Ejemplo 12.16	N-(4-{2-[4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino]metil}-2-metoxifenil)amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)fenil)-2-(4-fluorofenil)acetamida	¹ H-RMN (300MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 0,82 (t, 3H), 1,01 (s a., 6H), 2,60 (s a., 2H), 3,27 (s, 2H), 3,64 (s, 4H), 3,83 (s, 3H), 4,25 (s a., 1H), 6,92 (s a., 1H), 7,02 (s a., 1H), 7,13 (t, 2H), 7,34 (dd, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,62 - 7,76 (m, 4H), 7,79 - 7,92 (m, 2H), 8,06 (s a., 1H), 9,04 (s, 1H), 10,28 (s, 1H).		596,7

Ejemplo n°	Nombre	¹ H RMN	Estructura	MW
Ejemplo 12.17	2-(4-fluorofenil)-N-[4-(2-[[4-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-metoxifenil]amino]-1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)fenil]acetamida	¹ H-RMN (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1,41 (s, 6H), 3,61 - 3,68 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,89 (s, 1H), 6,98 (dd, 1H), 7,09 - 7,16 (m, 3H), 7,30 - 7,37 (m, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,64 - 7,74 (m, 4H), 7,83 (s, 1H), 7,86 (dd, 1H), 8,05 (d, 1H), 9,03 (d, 1H), 10,25 (s, 1H).		525,6
Ejemplo 12.18	N-(4-{2-[(2,4-dimetoxifenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}fenil)-2-(4-fluorofenil)acetamida	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 3,67 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 6,54 (dd, 1H), 6,64 (d, 1H), 7,11 - 7,20 (m, 2H), 7,31 - 7,41 (m, 2H), 7,51 - 7,60 (m, 1H), 7,66 - 7,77 (m, 4H), 7,80 (s, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,96 (d, 1H), 9,03 (d, 1H), 10,30 (s, 1H).		497,5
Ejemplo 12.19	3-etoxi-N-etil-4-[[6-(4-[[4-(4-fluorofenil)acetil]amino]fenil)[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-N-metilbenzamida	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1,12 (t, 3H), 1,43 (t, 3H), 2,94 (s, 3H), 3,35 - 3,49 (m, 1H), 3,68 (s, 2H), 4,17 (c, 2H), 6,98 - 7,08 (m, 2H), 7,11 - 7,22 (m, 2H), 7,34 - 7,43 (m, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,69 - 7,79 (m, 4H), 7,94 (dd, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 9,12 (d, 1H), 10,31 (s, 1H).		566,6
Ejemplo 12.20	N-[2-(dimetilamino)etil]-3-etoxi-4-[[6-(4-[[4-(4-fluorofenil)acetil]amino]fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-benzamida	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1,46 (t, 3H), 2,21 (s, 6H), 2,43 (t, 2H), 3,37 (c, 2H), 3,68 (c, 2H), 4,20 (c, 2H), 7,16 (t, 2H), 7,38 (dd, 2H), 7,48 - 7,54 (m, 2H), 7,67 (d, 1H), 7,70 - 7,81 (m, 4H), 7,95 (dd, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,26 (t, 1H), 8,34 (d, 1H), 9,11 - 9,16 (m, 1H), 10,31 (s, 1H).		595,7

Ejemplo nº	Nombre	1H RMN	Estructura	MW
Ejemplo 12.21	4-[[6-(4-[[4-(4-fluorofenil)-acetilamino]fenil][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino)-N-[2-(metilsulfonil)etil]-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 3,05 (s, 3H), 3,39 (t, 2H), 3,63 - 3,76 (m, 4H), 4,92 (c, 2H), 7,16 (t, 2H), 7,38 (dd, 2H), 7,60 - 7,79 (m, 7H), 7,96 (dd, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,62 (t, 1H), 9,14 (s, 1H), 10,30 (s, 1H).		684,7
Ejemplo 12.22	4-[[6-(4-[[4-(4-fluorofenil)-acetilamino]fenil][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino)-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1,33 (s, 6H), 3,54 (d, 2H), 3,68 (s, 2H), 4,89 - 5,01 (m, 3H), 7,11 - 7,21 (m, 2H), 7,35 - 7,41 (m, 3H), 7,56 - 7,61 (m, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,70 - 7,79 (m, 4H), 7,95 (dd, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 9,13 (s, 1H), 10,30 (s, 1H).		650,6
Ejemplo 12.23	N-[2-(dimetilamino)etil]-4-[[6-(4-[[4-(4-fluorofenil)-acetilamino]fenil][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino)-3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)benzamida	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 2,21 (s, 6H), 2,44 (t, 2H), 3,38 (c, 2H), 3,68 (s, 2H), 4,92 (c, 2H), 7,09 - 7,24 (m, 2H), 7,38 (dd, 2H), 7,58 - 7,84 (m, 7H), 7,95 (dd, 1H), 8,22 - 8,33 (m, 2H), 8,37 (d, 1H), 9,14 (d, 1H), 10,31 (s, 1H).		649,6
Ejemplo 12.24	2-(4-fluorofenil)-N-[4-(2-[[4-(metilsulfonil)-2,2,2-trifluoroetoxi]fenil]amino)[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-6-il]fenil]acetamida	¹ H-RMN (300MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 2,72 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 4,95 (c, 2H), 7,07 - 7,17 (m, 2H), 7,30 - 7,41 (m, 3H), 7,47 (d, 1H), 7,61 - 7,76 (m, 5H), 7,92 (dd, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 9,10 (s, 1H), 10,28 (s, 1H).		597,6

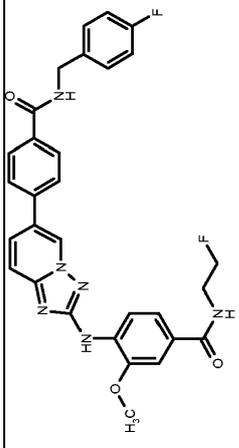
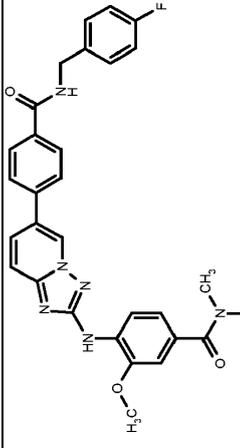
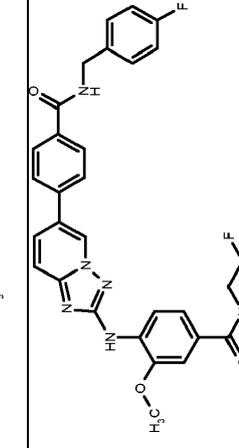
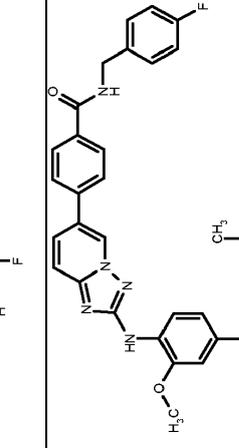
Ejemplo nº	Nombre	¹ H RMN	Estructura	MW
Ejemplo 12.25	4-[[6-(4-[[4-fluorofenil]-acetil]amino]fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-3-(trifluoro-metoxi)benzamida	¹ H-RMN (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 3,64 (s, 2H), 7,09 - 7,17 (m, 2H), 7,30 - 7,41 (m, 3H), 7,64 - 7,76 (m, 5H), 7,83 (s a, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,98 (s a., 1H), 8,48 (d, 1H), 9,11 (d, 1H), 9,70 (s, 1H), 10,30 (s, 1H).		564,5
Ejemplo 12.26	N-[4-(2-[[2-(difluoro-metoxi)-4-(propan-2-ilsulfonil]fenil]amino)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il]fenil]-2-(4-fluorofenil)acetamida	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1,18 (d, 6H), 3,35 - 3,47 (m, 1H), 3,68 (s, 2H), 7,16 (t, 2H), 7,27 (t, 1H), 7,38 (dd, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,68 - 7,81 (m, 6H), 7,98 (dd, 1H), 8,68 (d, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 10,31 (s, 1H).		609,6
Ejemplo 12.27	N-[4-(2-[[2-(difluoro-metoxi)-4-fluorofenil]-amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il]fenil]-2-(4-fluorofenil)acetamida	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 3,67 (s, 2H), 7,01 (s, 1H), 7,11 - 7,18 (m, 4H), 7,20 (1H, t), 7,34 - 7,43 (m, 2H), 7,62 (dd, 1H), 7,68 - 7,78 (m, 4H), 7,90 (dd, 1H), 8,17 - 8,28 (m, 1H), 8,70 (s, 1H), 9,06 (d, 1H), 10,29 (s, 1H).		521,5
Ejemplo 12.28	4-[[6-(4-[[4-fluorofenil]-acetil]amino]fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-3-metilbenzamida	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 2,36 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 7,12 - 7,23 (m, 3H), 7,34 - 7,43 (m, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,68 - 7,84 (m, 7H), 7,92 (dd, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,74 (s, 1H), 9,10 (d, 1H), 10,31 (s, 1H).		494,5

Ejemplo nº	Nombre	¹ H RMN	Estructura	MW
Ejemplo 12.29	4-[[6-(4-[(4-fluorofenil)acetil]amino)fenil]1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]piridin-2-il]amino]-3-metil- <i>N</i> -(2,2,2-trifluoroetil)benzamida	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm] = 2,38 (s, 3H), 3,65 - 3,72 (m, 2H), 3,99 - 4,15 (m, 2H), 7,11 - 7,21 (m, 2H), 7,38 (dd, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,69 - 7,80 (m, 6H), 7,93 (dd, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,88 (t, 1H), 9,11 (s, 1H), 10,32 (s, 1H).		576,6
Ejemplo 12.30	<i>N</i> -(2-fluoroetil)-4-[[6-(4-[(4-fluorofenil)acetil]amino)fenil]1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]piridin-2-il]amino]-3-metilbenzamida	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm] = 2,37 (s, 3H), 3,52 (c, 1H), 3,59 (c, 1H), 3,68 (s, 2H), 4,48 (t, 1H), 4,60 (t, 1H), 7,16 (t, 2H), 7,38 (dd, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,68 - 7,80 (m, 6H), 7,92 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,48 (t, 1H), 8,73 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 10,29 (s, 1H).		540,6
Ejemplo 12.31	4-[[6-(4-[(4-fluorofenil)acetil]amino)fenil]1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]piridin-2-il]amino]- <i>N,N</i> ,3-trimetilbenzamida	¹ H-RMN (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm] ¹ H-RMN (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm]= 2,31 (s, 3H), 2,94 (s, 6H), 3,64 (s, 2H), 7,09 - 7,16 (m, 2H), 7,18 - 7,24 (m, 2H), 7,30 - 7,38 (m, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,64 - 7,74 (m, 4H), 7,86 (dd, 1H), 8,00 - 8,07 (m, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,95 - 9,07 (m, 1H), 10,25 (s, 1H).		522,6
Ejemplo 12.32	2-(4-fluorofenil)- <i>N</i> -[4-(2-[[2-metil-4-(metil-sulfonil)fenil]amino]-1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]piridin-6-il]fenil]acetamida	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm] = 2,43 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 7,16 (t, 2H), 7,31 - 7,43 (m, 2H), 7,65 - 7,82 (m, 7H), 7,95 (dd, 1H), 8,37 (d, 1H), 9,03 (s, 1H), 9,12 (d, 1H), 10,32 (s, 1H).		529,6

Ejemplo nº	Nombre	1H RMN	Estructura	MW
Ejemplo 12.33	2-(4-fluorofenil)-N-[4-(2-{[2-metil-4-(metilsulfonil)fenil]amino}-1,2,4-triazolo[1,5-a]piridin-6-il)fenil]acetamida	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 2,40 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 7,12 - 7,22 (m, 2H), 7,33 - 7,42 (m, 2H), 7,47 - 7,54 (m, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,68 - 7,79 (m, 4H), 7,91 (dd, 1H), 8,19 - 8,26 (m, 1H), 8,81 (s, 1H), 9,08 (d, 1H), 10,31 (s, 1H).		513,6
Ejemplo 12.34	2-(4-fluorofenil)-N-[4-{2-[(2-metil-4-(metilsulfonil)amino]fenil)amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il]fenil]acetamida	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 2,27 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 7,01 - 7,08 (m, 2H), 7,16 (t, 2H), 7,38 (dd, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,71 (s, 4H), 7,77 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 8,49 (s, 1H), 9,00 (d, 1H), 9,40 (s a, 1H), 10,28 (s, 1H).		544,6
Ejemplo 12.35	2-(4-fluorofenil)-N-[4-{2-[(4-metoxi-2-metilfenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il]fenil]acetamida	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 2,24 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 6,75 (dd, 1H), 6,79 (d, 1H), 7,09 - 7,21 (m, 2H), 7,32 - 7,43 (m, 2H), 7,47 - 7,53 (m, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,70 (s, 4H), 7,82 (dd, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,97 (d, 1H), 10,30 (s, 1H).		481,5
Ejemplo 12.36	N-[4-(2-{[4-(dimetilamino)-2-metilfenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il]fenil]-2-(4-fluorofenil)acetamida	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 2,21 (s, 3H), 2,85 (s, 6H), 3,67 (s, 2H), 6,53 - 6,63 (m, 2H), 7,11 - 7,21 (m, 2H), 7,33 - 7,42 (m, 3H), 7,47 (dd, 1H), 7,69 (s, 4H), 7,80 (dd, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,93 (d, 1H), 10,28 (s, 1H).		494,6

Ejemplo nº	Nombre	1H RMN	Estructura	MW
Ejemplo 12.37	N-etil-5-[[6-(4-[[4-fluorofenil]acetil]amino)-fenil][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-4-metilpiridin-2-carboxamida	¹ H-RMN (300MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1,09 (t, 3H), 2,37 (s, 3H), 3,19 - 3,35 (m, 2H), 3,64 (s, 2H), 7,06 - 7,19 (m, 2H), 7,30 - 7,39 (m, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,64 - 7,75 (m, 4H), 7,82 (s, 1H), 7,89 (dd, 1H), 8,56 (t, 1H), 9,03 (d, 1H), 9,09 (s, 1 H), 9,19 (s, 1H), 10,27 (s, 1H).		523,6
Ejemplo 12.38	5-[[6-(4-[[4-fluorofenil]acetil]amino)fenil][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-piridin-2-carboxamida	¹ H-RMN (300MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 2,39 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 3,94 - 4,15 (m, 2H), 7,07 - 7,19 (m, 2H), 7,28 - 7,38 (m, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,65 - 7,75 (m, 4H), 7,86 - 7,94 (m, 2H), 9,02 - 9,12 (m, 2H), 9,18 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 10,28 (s, 1H).		577,5
Ejemplo 12.39	N-[4-(2-[[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il]fenil]-2-(4-fluorofenil)acetamida	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 3,22 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 7,11 - 7,22 (m, 2H), 7,33 - 7,43 (m, 2H), 7,69 - 7,81 (m, 7H), 7,97 (dd, 1H), 8,60 (t, 1H), 9,15 (dd, 1H), 9,98 (s, 1H), 10,32 (s, 1H).		533,6
Ejemplo 12.40	2-(4-fluoro-3-metilfenil)-N-[4-(2-[[2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il]fenil]-acetamida	¹ H-RMN (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 2,22 (d, 3H), 3,18 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 7,04 - 7,12 (m, 1H), 7,14 - 7,20 (m, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,65 - 7,79 (m, 5H), 7,95 (dd, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,62 (s, 1H), 9,13 (d, 1H), 10,26 (s, 1H).		559,6

Ejemplo nº	Nombre	¹ H RMN	Estructura	MW
Ejemplo 12.41	2-(4-clorofenil)-N-[4-(2-([2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)fenil]acetamida	¹ H-RMN (300MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 3,16 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 7,29 - 7,40 (m, 4H), 7,42 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,61 - 7,80 (m, 5H), 7,93 (dd, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,62 (s, 1H), 9,11 (d, 1H), 10,29 (s, 1H).		562,0
Ejemplo 12.42	N-[4-(2-([2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]amino)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)fenil]-2-fenilacetamida	¹ H-RMN (300MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 3,16 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 7,17 - 7,35 (m, 5H), 7,42 (d, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,62 - 7,78 (m, 5H), 7,93 (dd, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,62 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 10,28 (s, 1H).		527,6
Ejemplo 12.43	4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoyl]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amino]-3-metoxi-benzamida	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 3,94 (s, 3H), 4,49 (d, 2H), 7,09 - 7,20 (m, 6H), 7,23 (s a., 1H), 7,38 (dd, 2H), 7,52 - 7,61 (m, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,88 (s a., 1H), 7,92 - 7,98 (m, 2H), 7,99 - 8,08 (m, 3H), 8,32 - 8,39 (m, 2H), 9,15 (t, 1H), 9,32 (d, 1H).		510,5
Ejemplo 12.44	4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoyl]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amino]-3-metoxi-N-(2-metoxietil)benzamida	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 3,28 (s, 3H), 3,39 - 3,51 (m, 4H), 3,95 (s, 3H), 4,49 (d, 2H), 7,17 (t, 2H), 7,38 (dd, 2H), 7,50 - 7,59 (m, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,90 - 7,98 (m, 2H), 7,99 - 8,10 (m, 3H), 8,31 - 8,40 (m, 2H), 8,43 (t, 1H), 9,15 (t, 1H), 9,31 (s, 1H).		568,6

Ejemplo nº	Nombre	1H RMN	Estructura	MW
Ejemplo 12.45	4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)-carbamoilfenil][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amino]-N-(2-fluoroetil)-3-metoxibenzamida	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 3,49 - 3,68 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,49 (d, 3H), 4,61 (t, 1H), 7,16 (t, 2H), 7,32 - 7,45 (m, 2H), 7,50 - 7,63 (m, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,89 - 7,99 (m, 2H), 7,98 - 8,11 (m, 3H), 8,32 - 8,44 (m, 2H), 8,54 - 8,68 (m, 1H), 9,16 (t, 1H), 9,31 (s, 1H).		556,6
Ejemplo 12.46	4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)-carbamoilfenil][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amino]-3-metoxi-N,N-dimetilbenzamida	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 2,99 (s, 6H), 3,92 (s, 3H), 4,49 (d, 2H), 7,04 - 7,10 (m, 2H), 7,12 - 7,20 (m, 2H), 7,38 (dd, 2H), 7,66 - 7,74 (m, 1H), 7,89 - 7,97 (m, 2H), 7,97 - 8,07 (m, 3H), 8,27 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 9,13 (t, 1H), 9,25 - 9,31 (m, 1H).		538,6
Ejemplo 12.47	N-(2,2-difluoroetil)-4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)-carbamoilfenil][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino]-3-metoxibenzamida	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 3,60 - 3,76 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,49 (d, 2H), 5,96 - 6,29 (m, 1H), 7,13 - 7,21 (m, 2H), 7,38 (dd, 2H), 7,54 - 7,62 (m, 2H), 7,73 (d, 1H), 7,92 - 7,98 (m, 2H), 7,99 - 8,08 (m, 3H), 8,38 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,74 (t, 1H), 9,15 (t, 1H), 9,31 (d, 1H).		574,6
Ejemplo 12.48	N-[2-(dimetilamino)etil]-4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)-carbamoilfenil][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino]-3-metoxibenzamida	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 2,29 (s, 6H), 2,52 - 2,58 (m, 5H), 3,41 (c, 3H), 3,95 (s, 3H), 4,49 (d, 2H), 7,12 - 7,21 (m, 2H), 7,38 (dd, 2H), 7,50 - 7,58 (m, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,91 - 7,99 (m, 2H), 7,99 - 8,08 (m, 3H), 8,32 - 8,40 (m, 3H), 9,16 (t, 1H), 9,31 (d, 1H).		581,6

Ejemplo nº	Nombre	¹ H-RMN	Estructura	MW
Ejemplo 12.49	N-[2-(dimetilamino)etil]-4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)-carbamoyl]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amino]-3-metoxi-N-metilbenzamida	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1,87 - 2,31 (m, 6H), 2,39 - 2,48 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 4,49 (d, 2H), 7,01 - 7,08 (m, 2H), 7,12 - 7,21 (m, 2H), 7,38 (dd, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,90 - 7,97 (m, 2H), 7,98 - 8,06 (m, 3H), 8,26 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 9,13 (t, 1H), 9,28 (d, 1H).		595,7
Ejemplo 12.50	4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)-carbamoyl]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amino]-N-(3-fluoropropil)-3-metoxibenzamida	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1,84 - 2,01 (m, 2H), 3,34 - 3,42 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,43 - 4,53 (m, 3H), 4,59 (t, 1H), 7,16 (t, 2H), 7,38 (dd, 2H), 7,51 - 7,57 (m, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,91 - 7,97 (m, 2H), 7,99 - 8,07 (m, 3H), 8,32 - 8,37 (m, 2H), 8,42 (t, 1H), 9,14 (t, 1H), 9,30 (d, 1H).		570,6
Ejemplo 12.51	N-(4-fluorobencil)-4-(2-[[2-metoxi-4-(metilsulfonil)-fenil]amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-benzamida	¹ H-RMN (300MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 2,72 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 4,45 (d, 2H), 7,05 - 7,19 (m, 2H), 7,22 - 7,40 (m, 4H), 7,68 (d, 1H), 7,85 - 8,05 (m, 5H), 8,35 - 8,47 (m, 2H), 9,12 (t, 1H), 9,26 (s, 1H).		529,6
Ejemplo 12.52	4-(2-[[4-(terc-butilsulfamoyl)-2-metoxifenil]amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(4-fluorobencil)-benzamida	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1,14 (s, 9H), 3,95 (s, 3H), 4,49 (d, 2H), 7,12 - 7,21 (m, 3H), 7,34 - 7,41 (m, 3H), 7,44 (dd, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,91 - 7,97 (m, 2H), 7,99 - 8,06 (m, 3H), 8,44 (s, 1H), 8,72 (d, 1H), 9,12 - 9,20 (m, 2H).		602,7

Ejemplo n°	Nombre	1H RMN	Estructura	MW
Ejemplo 12.53	4-{2-[(4-{[etil(1-hidroxipropil-2-metilpropan-2-il)amino]metil}-2-metoxifenil)-amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il]-N-(4-fluorobencil)benzamida	¹ H-RMN (300MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 0,82 (t, 3H), 1,01 (s, 6H), 2,60 (c, 2H), 3,28 (s a, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,27 (t, 1H), 4,45 (d, 2H), 6,91 (d, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,06 - 7,19 (m, 2H), 7,34 (dd, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,84 - 8,01 (m, 6H), 8,04 (d, 1H), 9,11 (t, 1H), 9,20 (s, 1H).		596,7
Ejemplo 12.54	N-(4-fluorobencil)-4-(2-[(4-(2-hidroxipropan-2-il)-2-metoxifenil)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)benzamida	¹ H-RMN (300MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1,41 (s, 6H), 3,85 (s, 3H), 4,45 (d, 2H), 4,90 (s, 1H), 6,99 (dd, 1H), 7,05 - 7,18 (m, 3H), 7,34 (dd, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,82 - 8,00 (m, 6H), 8,05 (d, 1H), 9,09 (t, 1H), 9,20 (s, 1H).		525,6
Ejemplo 12.55	N-[2-(dimetilamino)etil]-3-etoxi-4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoyl]fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino]benzamida	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1,46 (t, 3H), 2,19 (s, 6H), 2,40 (t, 2H), 4,20 (c, 2H), 4,49 (d, 2H), 7,12 - 7,21 (m, 2H), 7,38 (dd, 2H), 7,48 - 7,54 (m, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,90 - 7,98 (m, 2H), 7,98 - 8,08 (m, 3H), 8,25 (s, 1H), 8,26 - 8,32 (m, 1H), 8,35 (d, 1H), 9,16 (t, 1H), 9,31 (d, 1H).		595,7
Ejemplo 12.56	3-etoxi-N-etil-4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoyl]fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino]-N-metilbenzamida	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1,12 (t, 3H), 1,43 (t, 3H), 2,94 (s, 3H), 3,36 - 3,49 (m, 2H), 4,17 (c, 2H), 4,49 (d, 2H), 7,03 (s a, 2H), 7,16 (t, 2H), 7,38 (dd, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,90 - 7,98 (m, 2H), 7,99 - 8,07 (m, 3H), 8,17 (s, 1H), 8,30 - 8,36 (m, 1H), 9,15 (t, 1H), 9,29 (s, 1H).		566,6

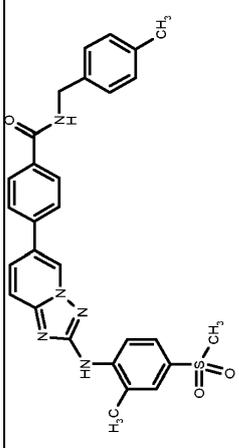
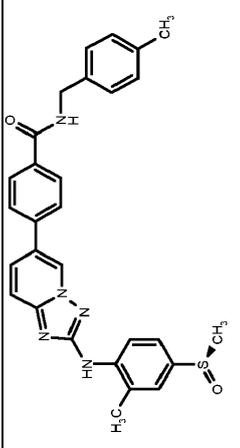
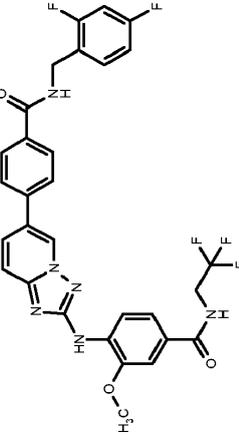
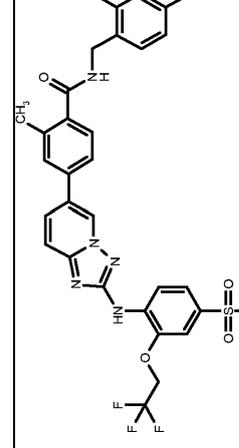
Ejemplo n°	Nombre	¹ H RMN	Estructura	MW
Ejemplo 12.57	3-etoxi-4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoilfenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino}-N-(2-fluoroetil)benzamida	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1,47 (t, 3H), 3,54 (d, 1H), 3,61 (d, 1H), 4,21 (c, 2H), 4,44 - 4,53 (m, 3H), 4,61 (t, 1H), 7,11 - 7,22 (m, 2H), 7,38 (dd, 2H), 7,51 - 7,61 (m, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,91 - 7,98 (m, 2H), 7,99 - 8,08 (m, 3H), 8,26 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,58 (t, 1H), 9,15 (t, 1H), 9,31 (d, 1H).		570,6
Ejemplo 12.58	N-[2-(dimetilamino)etil]-4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoilfenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amino]-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 2,21 (s, 6H), 2,43 (t, 2H), 3,34 - 3,42 (m, 3H), 4,49 (d, 2H), 4,93 (c, 2H), 7,16 (t, 2H), 7,38 (dd, 2H), 7,59 - 7,68 (m, 2H), 7,70 - 7,75 (m, 1H), 7,89 - 7,99 (m, 2H), 7,99 - 8,10 (m, 3H), 8,26 - 8,34 (m, 2H), 8,37 (d, 1H), 9,14 (t, 1H), 9,31 (d, 1H).		649,6
Ejemplo 12.59	4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoilfenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amino}-N-(2-fluoroetil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 3,56 (d, 1H), 3,62 (d, 1H), 4,45 - 4,53 (m, 3H), 4,62 (t, 1H), 4,94 (c, 2H), 7,11 - 7,21 (m, 2H), 7,38 (dd, 2H), 7,64 - 7,77 (m, 3H), 7,91 - 7,98 (m, 2H), 7,99 - 8,09 (m, 3H), 8,35 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,60 (t, 1H), 9,16 (t, 1H), 9,32 (d, 1H).		624,6
Ejemplo 12.60	4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoilfenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amino]-3-(trifluorometoxi)benzamida	¹ H-RMN (300MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 4,45 (d, 2H), 7,08 - 7,18 (m, 2H), 7,27 - 7,42 (m, 3H), 7,72 (d, 1H), 7,80 - 8,07 (m, 8H), 8,49 (d, 1H), 9,12 (t, 1H), 9,28 (s, 1H), 9,75 (s, 1H).		564,5

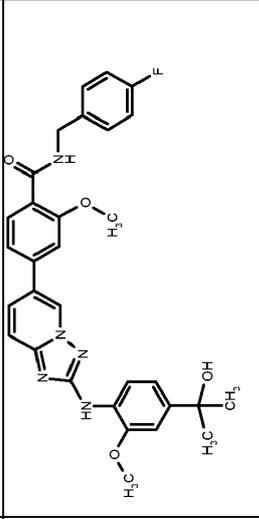
Ejemplo nº	Nombre	¹ H-RMN	Estructura	MW
Ejemplo 12.61	4-(2-[[2-(difluorometoxi)-4-(etilsulfonil)fenil]amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(4-fluorobencil)benzamida	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1,13 (t, 3H), 3,28 (c, 2H), 4,49 (d, 2H), 7,16 (t, 2H), 7,28 (t, 1H), 7,38 (dd, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,92 - 7,98 (m, 2H), 8,00 - 8,05 (m, 2H), 8,08 (dd, 1H), 8,67 (d, 1H), 9,14 (t, 1H), 9,31 (s, 1H), 9,54 (s, 1H).		595,6
Ejemplo 12.62	4-(2-[[2-(difluorometoxi)-4-(propan-2-ilsulfonil)fenil]amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(4-fluorobencil)benzamida	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1,18 (d, 6H), 3,41 (cuin, 1H), 4,49 (d, 2H), 7,12 - 7,21 (m, 2H), 7,28 (t, 1H), 7,35 - 7,42 (m, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,72 - 7,81 (m, 2H), 7,92 - 7,98 (m, 2H), 8,00 - 8,05 (m, 2H), 8,08 (dd, 1H), 8,68 (d, 1H), 9,14 (t, 1H), 9,29 - 9,34 (m, 1H), 9,57 (s, 1H).		609,6
Ejemplo 12.63	4-(2-[[2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil]amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(4-fluorobencil)benzamida	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 4,49 (d, 2H), 7,13 - 7,20 (m, 4H), 7,20 (t, 1H), 7,33 - 7,41 (m, 2H), 7,61 - 7,69 (m, 1H), 7,88 - 7,96 (m, 2H), 7,98 - 8,05 (m, 3H), 8,18 - 8,25 (m, 1H), 8,77 (s, 1H), 9,13 (t, 1H), 9,23 (d, 1H).		521,5
Ejemplo 12.64	N-etil-4-[[6-[[4-(4-fluorobencil)carbamoil]-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]-3-metilbenzamida	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1,12 (t, 3H), 2,37 (s, 3H), 3,24 - 3,30 (m, 2H), 4,49 (d, 2H), 7,16 (t, 2H), 7,38 (dd, 2H), 7,64 - 7,73 (m, 3H), 7,89 - 7,97 (m, 2H), 7,97 - 8,05 (m, 3H), 8,13 (d, 1H), 8,26 (t, 1H), 8,76 (s, 1H), 9,13 (t, 1H), 9,25 (s, 1H).		522,6

Ejemplo nº	Nombre	1H RMN	Estructura	MW
Ejemplo 12.65	4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)-carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amino]-3-metilbenzamida	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 2,37 (s, 3H), 4,49 (d, 2H), 7,10 - 7,22 (m, 3H), 7,38 (dd, 2H), 7,65 - 7,76 (m, 3H), 7,80 (s a., 1H), 7,91 - 7,98 (m, 2H), 8,02 (d, 3H), 8,14 (d, 1H), 8,80 (s, 1H), 9,16 (t, 1H), 9,27 (d, 1H).		494,5
Ejemplo 12.66	4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)-carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amino]-3-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 2,39 (s, 3H), 4,01 - 4,16 (m, 2H), 4,49 (d, 2H), 7,17 (t, 2H), 7,38 (dd, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,73 - 7,79 (m, 2H), 7,90 - 7,98 (m, 2H), 7,99 - 8,08 (m, 3H), 8,21 (d, 1H), 8,84 - 8,92 (m, 2H), 9,16 (t, 1H), 9,27 (s, 1H).		576,6
Ejemplo 12.67	4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)-carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amino]-N-(2-fluoroetil)-3-metilbenzamida	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 2,38 (s, 3H), 3,53 (d, 1H), 3,59 (d, 1H), 4,49 (d, 3H), 4,60 (t, 1H), 7,12 - 7,21 (m, 2H), 7,38 (t, 2H), 7,65 - 7,77 (m, 3H), 7,90 - 7,97 (m, 2H), 8,02 (d, 3H), 8,16 (d, 1H), 8,49 (s a., 1H), 8,79 (s, 1H), 9,13 (t, 1H), 9,25 (s, 1H).		540,6
Ejemplo 12.68	N-(4-fluorobencil)-4-(2-[[2-metil-4-(metilsulfonil)-fenil]amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-benzamida	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 2,43 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 4,49 (d, 2H), 7,12 - 7,21 (m, 2H), 7,38 (dd, 2H), 7,68 - 7,77 (m, 3H), 7,91 - 7,98 (m, 2H), 7,99 - 8,08 (m, 3H), 8,35 - 8,40 (m, 1H), 9,09 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,28 (d, 1H).		529,6

Ejemplo nº	Nombre	¹ H-RMN	Estructura	MW
Ejemplo 12.69	<i>N</i> -(4-fluorobencil)-4-(2-([2-metil-4-(metilsulfonil)-fenil]amino)[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]piridin-6-il)-benzamida	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 2,40 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 4,49 (d, 2H), 7,12 - 7,21 (m, 2H), 7,38 (dd, 2H), 7,47 - 7,53 (m, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,90 - 7,97 (m, 2H), 7,99 - 8,05 (m, 3H), 8,22 (d, 1H), 8,87 (s, 1H), 9,14 (t, 1H), 9,25 (d, 1H).		513,6
Ejemplo 12.70	<i>N</i> -(4-fluorobencil)-4-[2-([2-metil-4-(metilsulfonil)-amino]fenil]amino)[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]piridin-6-il]-benzamida	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 2,28 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 4,48 (d, 2H), 7,09 (m, 2H), 7,16 (t, 2H), 7,37 (dd, 2H), 7,59 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,95 (dd, 1H), 7,98 - 8,04 (m, 2H), 8,55 (s, 1H), 9,12 (t, 1H), 9,16 (d, 1H), 9,42 (s a., 1H).		544,6
Ejemplo 12.71	<i>N</i> -(4-fluorobencil)-4-[2-[(4-metoxi-2-metilfenil)-amino][1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]piridin-6-il]benzamida	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 2,25 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 4,48 (d, 2H), 6,76 (dd, 1H), 6,80 (d, 1H), 7,12 - 7,20 (m, 2H), 7,33 - 7,41 (m, 2H), 7,55 (dd, 2H), 7,85 - 7,94 (m, 3H), 7,99 (d, 2H), 8,37 (s, 1H), 9,08 - 9,15 (m, 2H).		481,5
Ejemplo 12.72	4-[6-[4-(4-clorobencil)-carbamoil]fenil][1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]piridin-2-il)-amino]-3-metoxi- <i>N</i> -(2,2,2-trifluoroetil)benzamida	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 3,97 (s, 3H), 4,05 - 4,17 (m, 2H), 4,50 (d, 2H), 7,32 - 7,43 (m, 4H), 7,55 - 7,65 (m, 2H), 7,73 (d, 1H), 7,91 - 7,98 (m, 2H), 7,99 - 8,08 (m, 3H), 8,39 (d, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,93 (t, 1H), 9,16 (t, 1H), 9,31 (d, 1H).		609,0

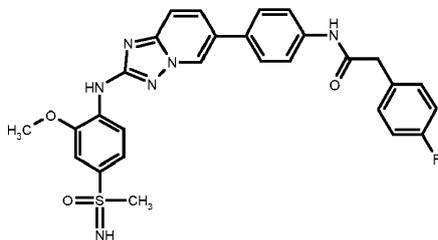
Ejemplo nº	Nombre	¹ H RMN	Estructura	MW
Ejemplo 12.73	<i>N</i> -(4-clorobencil)-4-(2-[[2-metoxi-4-(metilsulfonil)-fenil]amino][1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]piridin-6-il)-benzamida	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 3,20 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 4,50 (d, 2H), 7,33 - 7,43 (m, 4H), 7,47 (d, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,92 - 7,97 (m, 2H), 8,00 - 8,08 (m, 3H), 8,52 (d, 1H), 8,69 (s, 1H), 9,16 (t, 1H), 9,31 (s, 1H).		562,0
Ejemplo 12.74	<i>N</i> -(4-clorobencil)-4-(2-[[2-metil-4-(metilsulfonil)-fenil]amino][1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]piridin-6-il)-benzamida	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 2,43 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 4,49 (d, 2H), 7,32 - 7,44 (m, 4H), 7,69 - 7,77 (m, 3H), 7,92 - 7,98 (m, 2H), 8,00 - 8,08 (m, 3H), 8,33 - 8,40 (m, 1H), 9,09 (s, 1H), 9,18 (t, 1H), 9,28 (d, 1H).		546,0
Ejemplo 12.75	<i>N</i> -(4-clorobencil)-4-(2-[[2-metil-4-(metilsulfonil)-fenil]amino][1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]piridin-6-il)-benzamida	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 2,40 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 4,49 (d, 2H), 7,33 - 7,44 (m, 4H), 7,47 - 7,53 (m, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,90 - 7,97 (m, 2H), 7,99 - 8,05 (m, 3H), 8,20 - 8,25 (m, 1H), 8,88 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 9,25 (d, 1H).		530,0
Ejemplo 12.76	4-(2-[[2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]amino][1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]piridin-6-il)- <i>N</i> -(4-metilbencil)benzamida	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 2,28 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 4,46 (d, 2H), 7,10 - 7,19 (m, 2H), 7,19 - 7,26 (m, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,90 - 7,98 (m, 2H), 7,98 - 8,10 (m, 3H), 8,52 (d, 1H), 8,73 (s, 1H), 9,11 (t, 1H), 9,32 (d, 1H).		541,6

Ejemplo nº	Nombre	¹ H-RMN	Estructura	MW
Ejemplo 12.77	<i>N</i> -(4-metilbencil)-4-[[2-[[2-metil-4-(metilsulfonil)-fenil]amino][1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]piridin-6-il)-benzamidamida	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 2,28 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 4,46 (d, 2H), 7,11 - 7,17 (m, 2H), 7,19 - 7,25 (m, 2H), 7,73 (d, 3H), 7,91 - 7,96 (m, 2H), 8,00 - 8,06 (m, 3H), 8,37 (d, 1H), 9,04 - 9,12 (m, 2H), 9,27 (d, 1H).		525,6
Ejemplo 12.78	<i>N</i> -(4-metilbencil)-4-(2-[[2-metil-4-(metilsulfonil)-fenil]amino][1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]piridin-6-il)-benzamidamida	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 2,28 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 4,46 (d, 2H), 7,11 - 7,17 (m, 2H), 7,19 - 7,25 (m, 2H), 7,47 - 7,52 (m, 2H), 7,65 - 7,70 (m, 1H), 7,89 - 7,95 (m, 2H), 7,98 - 8,03 (m, 3H), 8,22 (d, 1H), 8,85 (s, 1H), 9,08 (t, 1H), 9,24 (d, 1H).		509,6
Ejemplo 12.79	4-[[6-(4-[(2,4-difluorobencil)carbamoil]fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]piridin-2-il)amino]-3-metoxi- <i>N</i> -(2,2,2-trifluoro-etil)benzamidamida	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 3,97 (s, 3H), 4,06 - 4,17 (m, 2H), 4,51 (d, 2H), 7,07 (td, 1H), 7,20 - 7,27 (m, 1H), 7,40 - 7,48 (m, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,91 - 7,98 (m, 2H), 7,98 - 8,07 (m, 3H), 8,39 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,93 (t, 1H), 9,11 (t, 1H), 9,31 (d, 1H).		610,5
Ejemplo 12.80	<i>N</i> -(2,4-difluorobencil)-2-metil-4-(2-[[4-(metilsulfonil)-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)fenil]amino][1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]piridin-6-il)-benzamidamida	¹ H-RMN (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 2,39 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 4,43 (d, 2H), 5,00 (c, 2H), 7,07 (td, 1H), 7,16 - 7,25 (m, 1H), 7,40 - 7,50 (m, 2H), 7,58 - 7,76 (m, 5H), 8,00 (dd, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,83 (t, 1H), 9,22 (d, 1H).		645,6

Ejemplo nº	Nombre	1H RMN	Estructura	MW
Ejemplo 12.81	N-(4-fluorobencil)-4-(2-([4-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-metoxifenil]amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-2-metoxibenzamida	¹ H-RMN (300MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1,41 (s, 6H), 3,85 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 4,46 (d, 2H), 4,93 (s, 1H), 6,98 (dd, 1H), 7,08 - 7,18 (m, 3H), 7,30 - 7,38 (m, 2H), 7,42 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,98 (dd, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,74 (t, 1H), 9,28 (d, 1H).		555,6

Ejemplo 12.82

2-(4-fluorofenil)-N-[4-(2-[[2-metoxi-4-(S-metilsulfonimidoil)fenil]-amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)fenil]acetamida

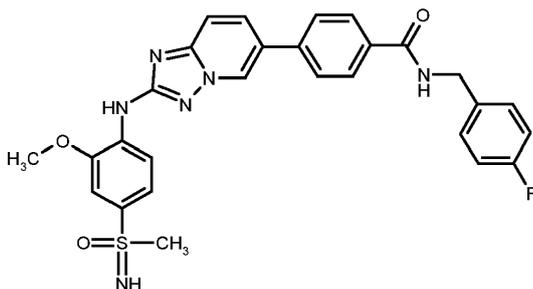


5 A una suspensión agitada de Int10.25.04 (430 mg) en DCM (5 ml) se añadió TFA (1 ml). La mezcla se agitó a r.t. durante 1 h. Se añadió una disolución saturada de carbonato de potasio hasta que se alcanzó pH 9. La mezcla se extrajo con DCM. La disolución se secó (sulfato de sodio), y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en gel de sílice de fase amínica dio un sólido que se recristalizó en diclorometano para dar 302 mg del compuesto del título.

10 ¹H-RMN (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 3,03 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 4,01 (s, 1H), 7,07 - 7,18 (m, 2H), 7,30 - 7,39 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,63 - 7,77 (m, 5H), 7,92 (dd, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,51 (s, 1H), 9,11 (d, 1H), 10,29 (s, 1H).

Ejemplo 12.83

N-(4-fluorobencil)-4-(2-[[2-metoxi-4-(S-metilsulfonimidoil)fenil]-amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)benzamida

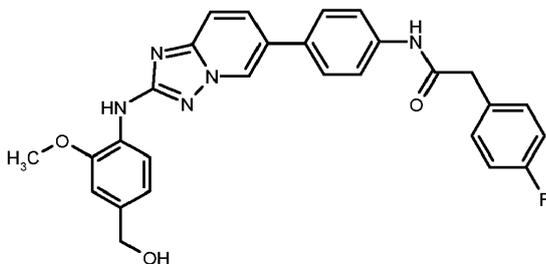


15 A una suspensión agitada de Int10.25.05 (132 mg) en DCM (1 ml) se añadió TFA (0,5 ml). La mezcla se agitó a r.t. durante 1 h. Se añadió una disolución saturada de carbonato de potasio hasta que se alcanzó pH 9. La mezcla se extrajo con DCM. La disolución se secó (sulfato de sodio), y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en gel de sílice de fase amínica dio un sólido que se recristalizó en diclorometano para dar 51 mg del compuesto del título.

20 ¹H-RMN (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 3,03 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 4,02 (s, 1H), 4,45 (d, 2H), 7,05 - 7,19 (m, 2H), 7,26 - 7,38 (m, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,84 - 8,07 (m, 5H), 8,43 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 9,12 (t, 1H), 9,27 (d, 1H).

Ejemplo 12.84

2-(4-fluorofenil)-N-[4-(2-[[4-(hidroximetil)-2-metoxifenil]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)fenil]acetamida

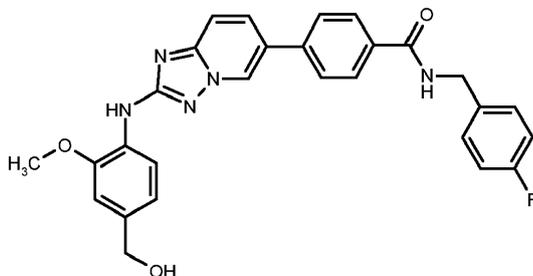


25 A una disolución agitada de Int10.28.02 (100 mg) en etanol (5 ml) se añadió ácido clorhídrico (2,0 ml; c = 2N). La mezcla se agitó a r.t. durante 10 minutos. Se añadió una disolución saturada de carbonato de potasio hasta que se alcanzó pH 9. La mezcla se extrajo con DCM y metanol (mezcla 10:1). La disolución se secó (sulfato de sodio), y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en gel de sílice de fase amínica dio un sólido que se recristalizó en etanol para dar 50 mg del compuesto del título.

¹H-RMN (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 3,64 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 4,43 (d, 2H), 5,07 (t, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,07 - 7,18 (m, 2H), 7,30 - 7,39 (m, 2H), 7,58 (d, 1 H), 7,64 - 7,75 (m, 4H), 7,83 - 7,93 (m, 2H), 8,13 (d, 1 H), 9,05 (s, 1H), 10,27 (s, 1H).

Ejemplo 12.85

5 N-(4-fluorobencil)-4-(2-[[4-(hidroximetil)-2-metoxifenil]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)benzamida



A una disolución agitada de Int10.28.03 (120 mg) en etanol (5 ml) se añadió ácido clorhídrico (2,0 ml; c = 2N). La mezcla se agitó a r.t. durante 10 minutos. Se añadió una disolución saturada de carbonato de potasio hasta que se alcanzó pH 9. La mezcla se extrajo con DCM y metanol (mezcla 10:1). La disolución se secó (sulfato de sodio), y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en gel de sílice de fase amínica dio un sólido que se recrystalizó en etanol para dar 70 mg del compuesto del título.

¹H-RMN (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 3,84 (s, 3H), 4,39 - 4,50 (m, 4H), 5,08 (t, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,07 - 7,19 (m, 2H), 7,34 (dd, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,83 - 8,03 (m, 6H), 8,13 (d, 1H), 9,11 (t, 1H), 9,23 (d, 1H).

Además, los compuestos de fórmula (I) de la presente invención se pueden convertir en cualquier sal como se describe aquí, mediante cualquier método que es conocido por la persona experta en la técnica. De forma similar, cualquier sal de un compuesto de fórmula (I) de la presente invención se puede convertir en el compuesto libre, mediante cualquier método que es conocido por la persona experta en la técnica.

Composiciones farmacéuticas de los compuestos de la invención

Esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de la presente invención. Estas composiciones pueden utilizarse para conseguir el efecto farmacológico deseado por administración a un paciente que lo necesite. Un paciente, para el fin de esta invención, es un mamífero, incluyendo un ser humano, que necesite tratamiento para la afección o enfermedad particular. Por lo tanto, la presente invención incluye composiciones farmacéuticas que están comprendidas por un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto, o una sal del mismo, de la presente invención. Un vehículo farmacéuticamente aceptable es preferiblemente un vehículo que es relativamente no tóxico e inócuo para un paciente a concentraciones consistentes con la actividad eficaz del ingrediente activo, de manera que cualquier efecto secundario atribuible al vehículo no afectará negativamente a los efectos beneficiosos del ingrediente activo. Una cantidad farmacéuticamente eficaz de compuesto es preferiblemente aquella cantidad que produce un resultado o que ejerce una influencia sobre una afección particular que se está tratando. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse con vehículos farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica usando cualquier forma de dosificación unitaria eficaz convencional, incluyendo preparaciones de liberación inmediata, lenta y temporizada, por vía oral, parenteral, tópica, nasal, oftálmica, óptica, sublingual, rectal, vaginal y similar.

Para administración oral, los compuestos pueden formularse en preparaciones sólidas o líquidas tales como cápsulas, píldoras, comprimidos, trociscos, grageas, fundidos, polvos, disoluciones, suspensiones o emulsiones, y pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas. Las formas de dosificación unitaria sólidas pueden ser una cápsula que puede ser del tipo normal de gelatina de carcasa dura o blanda que contiene, por ejemplo, tensioactivos, lubricantes, y cargas inertes tales como lactosa, sacarosa, fosfato cálcico, y almidón de maíz.

En otra realización, los compuestos de esta invención pueden formarse en comprimidos con bases para comprimido convencionales, tales como lactosa, sacarosa y almidón de maíz, junto con aglutinantes tales como goma arábiga, almidón de maíz o gelatina, agentes disgregantes destinados a ayudar en la ruptura y disolución del comprimido después de la administración, tales como almidón de patata, ácido algínico, almidón de maíz, y goma guar, goma de tragacanto, goma arábiga, lubricantes destinados a mejorar el flujo de granulación de comprimidos y evitar la adhesión del material del comprimido a las superficies de las matrices y punzones de comprimidos, por ejemplo talco, ácido esteárico, o estearato de magnesio, de calcio o de cinc, tintes, agentes colorantes, y agentes saborizantes tales como menta piperita, aceite de gaulteria, o sabor de cereza, destinados a potenciar las cualidades estéticas de los comprimidos y hacerlos más aceptables para el paciente. Los excipientes adecuados para uso en formas de dosificación líquidas orales incluyen fosfato dicálcico y diluyentes tales como agua y alcoholes, por

ejemplo etanol, alcohol bencílico, y alcoholes de polietileno, con o sin la adición de un tensioactivo, agente de suspensión o agente emulsionante farmacéuticamente aceptable. Pueden estar presentes otros diversos materiales como revestimientos o para modificar de otro modo la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, los comprimidos, píldoras o cápsulas pueden estar revestidos con goma laca, azúcar o ambos.

5 Los polvos y gránulos dispersables son adecuados para la preparación de una suspensión acuosa. Proporcionan el ingrediente activo mezclado con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados se ejemplifican mediante aquellos ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo aquellos agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes descritos anteriormente.

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

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

20 Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes tales como, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones pueden contener también un emoliente, y un conservante, tal como metil y propil parabenos, y agentes saborizantes y colorantes.

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

30 Los aceites ilustrativos que pueden usarse en las formulaciones parenterales de esta invención son aquellos de origen de petróleo, animal, vegetal, o sintético, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de haba de soja, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de oliva, vaselina y aceite mineral. Los ácidos grasos adecuados incluyen ácido oleico, ácido esteárico, ácido isoesteárico y ácido mirístico. Los ésteres de ácidos grasos adecuados son, por ejemplo, oleato de etilo y miristato de isopropilo. Los jabones adecuados incluyen sales de metales alcalinos, amonio, y trietanolamina de ácidos grasos, y los detergentes adecuados incluyen detergentes catiónicos, por ejemplo haluros de dimetil dialquil amonio, haluros de alquil piridinio, y acetatos de alquilamina; detergentes aniónicos, por ejemplo sulfonatos de alquilo, arilo, y olefinas, sulfatos y sulfosuccinatos de alquilo, olefinas, éter, y monoglicéridos; detergentes no iónicos, por ejemplo óxidos de aminas grasas, alcanolamidas de ácidos grasos, y copolímeros de poli(oxietileno-oxipropileno) u óxido de etileno u óxido de propileno; y detergentes anfóteros, por ejemplo alquil-beta-aminopropionatos, y sales de amonio cuaternario de 2-alquilimidazolininas, así como mezclas.

40 Las composiciones parenterales de esta invención típicamente contendrán de alrededor de 0,5% a alrededor de 25% en peso del ingrediente activo en disolución. Pueden usarse también ventajosamente conservantes y tampones. A fin de minimizar o eliminar la irritación en el sitio de inyección, tales composiciones pueden contener un tensioactivo no iónico que tiene un balance hidrófilo-lipófilo (HLB) preferiblemente de alrededor de 12 a alrededor de 17. La cantidad de tensioactivo en tal formulación varía preferiblemente de alrededor de 5% a alrededor de 15% en peso. El tensioactivo puede ser un solo componente que tiene el HLB anterior, o puede ser una mezcla de dos o más componentes que tienen el HLB deseado.

55 Son ilustrativos de tensioactivos usados en las formulaciones parenterales la clase de ésteres de ácidos grasos con polietileno sorbitán, por ejemplo monooleato de sorbitán, y los aductos de peso molecular elevado de óxido de etileno con una base hidrófoba, formada por la condensación de óxido de propileno con propilenglicol.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de suspensiones acuosas inyectables estériles. Tales suspensiones pueden formularse de acuerdo con métodos conocidos usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; agentes dispersantes o humectantes que pueden ser un fosfátido de origen natural tal como lecitina, un producto de condensación de un óxido de alquileo con un ácido graso, por ejemplo estearato de polioxietileno, un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxietanol, un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un hexitol, tal como monooleato de polioxietileno sorbitol, o un producto de condensación de un óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol, por ejemplo monooleato de polioxietileno sorbitán.

La preparación inyectable estéril también puede ser una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable. Los diluyentes y disolventes que pueden emplearse son, por ejemplo, agua, disolución de Ringer, disoluciones isotónicas de cloruro sódico y disoluciones isotónicas de glucosa. Además, convencionalmente se emplean como disolventes o medios de suspensión aceites fijos estériles. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite blando, fijo, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, en la preparación de inyectables pueden usarse ácidos grasos tales como ácido oleico.

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

Otra formulación empleada en los métodos de la presente invención emplea dispositivos de suministro transdérmico ("parches"). Tales parches transdérmicos pueden usarse para proporcionar la infusión continua o discontinua de los compuestos de la presente invención en cantidades controladas. La construcción y uso de parches transdérmicos para el suministro de agentes farmacéuticos son bien conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, la patente US nº 5.023.252, expedida el 11 de junio de 1991, incorporada aquí como referencia). Tales parches pueden construirse para el suministro continuo, pulsátil, o bajo demanda de agentes farmacéuticos.

Las formulaciones de liberación controlada para administración parenteral incluyen formulaciones liposómicas, de microesferas poliméricas y de gel polimérico, que se conocen en la técnica.

Puede ser deseable o necesario introducir la composición farmacéutica al paciente mediante un dispositivo de suministro mecánico. La construcción y uso de dispositivos de suministro mecánicos para el suministro de agentes farmacéuticos se conocen bien en la técnica. Las técnicas directas, por ejemplo, para administrar un fármaco directamente al cerebro implican normalmente la colocación de un catéter de suministro de fármaco en el sistema ventricular del paciente para evitar la barrera hemato-encefálica. Uno de estos sistemas de suministro implantables, usado para el transporte de agentes a regiones anatómicas específicas del cuerpo, se describe en la patente de US nº 5.011.472, expedida el 30 de abril de 1991.

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

Los ingredientes farmacéuticos usados habitualmente que pueden usarse como apropiados para formular la composición para su ruta de administración pretendida incluyen:

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

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

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

propelentes en aerosol (los ejemplos incluyen pero no se limitan a dióxido de carbono, CCl₂F₂, F₂CIC-CCIF₂ y CCIF₃);

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

- conservantes antifúngicos (los ejemplos incluyen pero no se limitan a ácido benzoico, butilparabeno, etilparabeno, metilparabeno, propilparabeno, benzoato de sodio);
- 5 conservantes antimicrobianos (los ejemplos incluyen pero no se limitan a cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, alcohol bencílico, cloruro de cetilpiridinio, clorobutanol, fenol, alcohol feniletílico, nitrato fenilmercúrico y timerosal);
- antioxidantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, monotioglicerol, galato de propilo, ascorbato de sodio, bisulfito de sodio, sulfoxilato de formaldehído sódico, metabisulfito sódico);
- 10 materiales aglutinantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a polímeros de bloques, caucho natural y sintético, poliacrilatos, poliuretanos, siliconas, polisiloxanos, y copolímeros de estireno-butadieno);
- agentes tamponantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a metafosfato de potasio, fosfato de dipotasio, acetato de sodio, citrato de sodio anhidro y citrato de sodio dihidratado);
- agentes portadores (los ejemplos incluyen pero no se limitan a jarabe de goma arábica, jarabe aromático, elixir aromático, jarabe de cereza, jarabe de cacao, jarabe de naranja, jarabe, aceite de maíz, aceite mineral, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, inyección bacteriostática de cloruro sódico y agua bacteriostática para inyección);
- 15 agentes quelantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a edetato disódico y ácido edético);
- colorantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a Rojo FD&C nº 3, Rojo FD&C nº 20, Amarillo FD&C nº 6, Azul FD&C nº 2, Verde D&C nº 5, Naranja D&C nº 5, Rojo D&C nº 8, caramelo y rojo de óxido férrico);
- agentes aclaradores (los ejemplos incluyen pero no se limitan a bentonita);
- 20 agentes emulsionantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a goma arábica, cetomacrogol, alcohol cetílico, monoestearato de glicerilo, lecitina, monooleato de sorbitán, monoestearato de polioxietileno 50);
- agentes encapsulantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a gelatina y acetato-ftalato de celulosa);
- saborizantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a aceite de anís, aceite de canela, cacao, mentol, aceite de naranja, aceite de menta piperita, y vainilla);
- 25 humectantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a glicerol, propilenglicol, y sorbitol);
- agentes levigantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a aceite mineral y glicerina);
- aceites (los ejemplos incluyen pero no se limitan a aceite de maní, aceite mineral, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de sésamo y aceite vegetal);
- 30 bases para ungüentos (los ejemplos incluyen pero no se limitan a lanolina, ungüento hidrófilo, ungüento polietilenglicólico, vaselina, vaselina hidrófila, ungüento blanco, ungüento amarillo, y ungüento de agua de rosas);
- potenciadores de la penetración (suministro transdérmico) (los ejemplos incluyen pero no se limitan a alcoholes monohidroxilados o polihidroxilados, alcoholes mono- o polivalentes, alcoholes grasos saturados o insaturados, ésteres grasos saturados o insaturados, ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, aceites esenciales, derivados fosfatidílicos, cefalina, terpenos, amidas, éteres, cetonas y ureas);
- 35 plastificantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a ftalato de dietilo y glicerol);
- disolventes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, glicerol, isopropanol, aceite mineral, ácido oleico, aceite de cacahuete, agua pura, agua para inyección, agua estéril para inyección, y agua estéril para irrigación);
- 40 agentes que dan rigidez (los ejemplos incluyen pero no se limitan a alcohol cetílico, cera de ésteres cetílicos, cera microcristalina, parafina, alcohol estearílico, cera blanca y cera amarilla);
- bases para supositorios (los ejemplos incluyen pero no se limitan a manteca de cacao y polietilenglicoles (mezclas));
- tensioactivos (los ejemplos incluyen pero no se limitan a cloruro de benzalconio, nonoxinol 10, oxtoxinol 9, polisorbato 80, laurilsulfato de sodio, y monopalmitato de sorbitán);
- 45 agentes de suspensión (los ejemplos incluyen pero no se limitan a agar, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa sódica, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, caolín, metilcelulosa, tragacanto y Veegum);

- agentes edulcorantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a aspartamo, dextrosa, glicerol, manitol, propilenglicol, sacarina sódica, sorbitol y sacarosa);
- antiadherentes de comprimidos (los ejemplos incluyen pero no se limitan a estearato de magnesio y talco);
- 5 aglutinantes de comprimidos (los ejemplos incluyen pero no se limitan a goma arábica, ácido algínico, carboximetilcelulosa sódica, azúcar compresible, etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, metilcelulosa, polivinilpirrolidona no reticulada, y almidón pregelatinizado);
- diluyentes para comprimidos y cápsulas (los ejemplos incluyen pero no se limitan a fosfato cálcico dibásico, caolín, lactosa, manitol, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, carbonato de calcio precipitado, carbonato de sodio, fosfato de sodio, sorbitol y almidón);
- 10 agentes de revestimiento para comprimidos (los ejemplos incluyen pero no se limitan a glucosa líquida, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa y goma laca);
- excipientes para la compresión directa de comprimidos (los ejemplos incluyen pero no se limitan a fosfato cálcico dibásico);
- 15 disgregantes de comprimidos (los ejemplos incluyen pero no se limitan a ácido algínico, carboximetilcelulosa cálcica, celulosa microcristalina, poliacrilina potásica, polivinilpirrolidona reticulada, alginato sódico, glicolato de almidón sódico, y almidón);
- deslizantes para comprimidos (los ejemplos incluyen pero no se limitan a sílice coloidal, almidón de maíz, y talco);
- 20 lubricantes para comprimidos (los ejemplos incluyen pero no se limitan a estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, ácido esteárico, y estearato de cinc);
- opacificantes de comprimidos/cápsulas (los ejemplos incluyen pero no se limitan a dióxido de titanio);
- agentes para dar brillo a los comprimidos (los ejemplos incluyen pero no se limitan a cera de carnauba y cera blanca);
- 25 agentes espesantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a cera de abejas, alcohol cetílico, y parafina);
- agentes tonificantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a dextrosa y cloruro de sodio);
- agentes que aumentan la viscosidad (los ejemplos incluyen pero no se limitan a ácido algínico, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, alginato de sodio y goma de tragacanto); y
- 30 agentes humectantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a heptadecaetilenoxicetanol, lecitinas, monooleato de sorbitol, monooleato de polioxietilensorbitol, y estearato de polioxietileno).

Las composiciones farmacéuticas según la presente invención se pueden ilustrar según lo siguiente:

- 35 Disolución IV estéril: Una disolución de 5 mg/ml del compuesto deseado de esta invención se puede obtener usando agua inyectable estéril, y el pH se ajusta si es necesario. La disolución se diluye para administración a 1-2 mg/ml con dextrosa estéril al 5%, y se administra como una infusión IV durante alrededor de 60 minutos.

- 40 Polvo liofilizado para administración IV: Una preparación estéril se puede preparar con (i) 100-1000 mg del compuesto deseado de esta invención como un polvo liofilizado, (ii) 32-327 mg/ml de citrato de sodio, y (iii) 300-3000 mg de Dextrano 40. La formulación se reconstituye con disolución salina o dextrosa estéril inyectable al 5% hasta una concentración de 10 a 20 mg/ml, que se diluye posteriormente con disolución salina o dextrosa al 5% hasta 0,2-0,4 mg/ml, y se administra como bolo IV o mediante infusión IV durante 15-60 minutos.

Suspensión intramuscular: Se puede preparar la siguiente disolución o suspensión para inyección intramuscular:

- 50 mg/ml del compuesto deseado, insoluble en agua, de esta invención
- 5 mg/ml de carboximetilcelulosa sódica
- 4 mg/ml de TWEEN 80
- 45 9 mg/ml de cloruro de sodio
- 9 mg/ml de alcohol bencílico

Cápsulas de corteza dura: Un gran número de cápsulas unitarias se prepara llenando cápsulas de galantina duras de dos piezas estándar, cada una con 100 mg de ingrediente activo en polvo, 150 mg de lactosa, 50 mg de celulosa y 6 mg de estearato de magnesio.

5 Cápsulas de gelatina blandas: Se prepara una mezcla de ingrediente activo en un aceite digestible, tal como aceite de haba de soja, aceite de semilla de algodón o aceite de oliva, y se inyecta por medio de una bomba de desplazamiento positivo en gelatina fundida para formar cápsulas de gelatina blandas que contienen 100 mg de ingrediente activo. Las cápsulas se lavan y se secan. El ingrediente activo se puede disolver en una mezcla de polietilenglicol, glicerina y sorbitol, para preparar una mezcla medicinal miscible con el agua.

10 Comprimidos: Un gran número de comprimidos se prepara mediante procedimientos convencionales de manera que la dosis unitaria sea 100 mg de ingrediente activo, 0,2 mg de dióxido de silicio coloidal, 5 mg de estearato de magnesio, 275 mg de celulosa microcristalina, 11 mg de almidón, y 98,8 mg de lactosa. Para incrementar la palatabilidad, mejorar la elegancia y estabilidad, o retrasar la absorción, se pueden aplicar revestimientos acuosos y no acuosos apropiados.

15 Comprimidos/Cápsulas de liberación inmediata: Estos son formas sólidas de dosificación oral obtenidas mediante procedimientos convencionales y nuevos. Estas unidades se toman oralmente sin agua para disolución y suministro inmediatos de la medicación. El ingrediente activo se mezcla en un líquido que contiene ingrediente tal como azúcar, gelatina, pectina y edulcorantes. Estos líquidos se solidifican en comprimidos o comprimidos oblongos sólidos mediante técnicas de liofilización y de extracción en estado sólido. Los compuestos farmacéuticos se pueden comprimir con azúcares y polímeros viscoelásticos y termoplásticos o con
20 componentes efervescentes para producir matrices porosas destinadas a la liberación inmediata, sin la necesidad de agua.

Terapias de combinación

25 Los compuestos de esta invención pueden administrarse como el único agente farmacéutico o en combinación con uno o más agentes farmacéuticos distintos, cuando la combinación no provoca efectos adversos inaceptables. La presente invención se refiere también a tales combinaciones. Por ejemplo, los compuestos de esta invención pueden combinarse con anti-hiper-proliferativos u otros agentes de indicación conocidos, y similares, así como con mezclas y combinaciones de los mismos. Otros agentes de indicación incluyen, pero no se limitan a, agentes anti-angiogénicos, inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, anti-metabolitos, antibióticos intercalantes de ADN, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, inhibidores enzimáticos, inhibidores de
30 topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, o anti-hormonas.

El agente farmacéutico adicional puede ser aldesleucina, ácido alendrónico, alfaferona, alitretinoína, alopurinol, aloprim, aloxi, altretamina, aminoglutetimida, amifostina, amrubicina, amsacrina, anastrozol, anzmet, aranesp, arglabina, trióxido arsénico, aromasina, 5-azacitidina, azatioprina, BCG o tice BCG, bestatina, acetato de
35 betametasona, fosfato sódico de betametasona, bexaroteno, sulfato de bleomicina, broxuridina, bortezomib, busulfán, calcitonina, campath, capecitabina, carboplatino, casodex, cefesona, celmoleucina, cerubidina, clorambucilo, cisplatino, cladribina, cladribina, ácido clodrónico, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, DaunoXome, decadrona, fosfato de decadrona, delestrogeno, denileucina diftitox, depo-medrol, deslorrelina, dexrazoxano, dietilstilbestrol, diflucano, docetaxel, doxiluridina, doxorubicina, dronabinol, DW-166HC, eligard, elitek, ellence, emend, epirubicina, epoetina alfa, epogen, eptaplatino, ergamisol, estrace, estradiol, fosfato
40 sódico de estramustina, etinil estradiol, etiol, ácido etidrónico, etopofós, etopósido, fadrozol, farston, filgrastim, finasterida, fligrastim, floxuridina, fluconazol, fludarabina, mono-fosfato de 5-fluorodesoxiuridina, 5-fluorouracilo (5-FU), fluoximasterona, flutamida, formestano, fosteabina, fotemustina, fulvestrant, gammagard, gemcitabina, gemtuzumab, gleevec, gliadel, goserelina, granisetron HCl, histrelina, hicamtina, hidrocortona, eritro-hidroxinoniladenina, hidroxíurea, ibritumomab tiuxetan, idarrubicina, ifosfamida, interferón alfa, interferón-alfa 2,
45 interferón alfa-2A, interferón alfa-2B, interferón alfa-n1, interferón alfa-n3, interferón beta, interferón gamma-1a, interleucina-2, intrón A, iressa, irinotecán, kytril, sulfato de lentinano, letrozol, leucovorina, leuprolida, acetato de leuprolida, levamisol, sal cálcica del ácido levofolínico, levotroída, levoxilo, lomustina, lonidamina, marinol, mecloretamina, mecobalamina, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melfalán, menest, 6-mercaptapurina, Mesna, metotrexato, metvix, miltefosina, minociclina, mitomicina C, mitotano, mitoxantrona,
50 Modrenal, Myocet, nedaplatino, neulasta, neumega, neupogen, nilutamida, nolvadex, NSC-631570, OCT-43, octreotida, ondansetrón HCl, orapred, oxaliplatino, paclitaxel, pediaped, pegaspargasa, Pegasys, pentostatina, picibanilo, pilocarpina HCl, pirarubicina, plicamicina, porfímero sódico, prednimustina, prednisolona, prednisona, premarina, procarbazona, procrit, raltitrexed, rebif, etidronato de renio-186, rituximab, roferón-A, romurtida, salagen, sandostatina, sargramostim, semustina, sizofiran, sobuzoxano, solu-medrol, ácido esparfósico, terapia con células madre, estreptozocina, cloruro de estroncio-89, sintroide, tamoxifeno, tamsulosina, tasonermina, tastolactona, taxotere, teceleucina, temozolomida, tenipósido, propionato de testosterona, testred, tioguanina, tiotepa, tiotropina, ácido tiludrónico, topotecán, toremifeno, tositumomab, trastuzumab, treosulfano, tretinoína, trexall, trimetilmelamina, trimetrexato, acetato de triptorrelina, pamoato de triptorrelina, UFT, uridina, valrubicina, vesnarinona, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, virulizina, zinecard, zinostatina estimalamer, zofran, ABI-007, acolbifeno,
60 actimune, afinitak, aminopterina, arzoxifeno, asoprisnilo, atamestano, atrasentano, sorafenib, avastina, CCI-779, CDC-501, celebrex, cetuximab, crisnatol, acetato de ciproterona, decitabina, DN-101, doxorubicina-MTC, dSLIM,

5 dutasterida, edotecarin, eflornitina, exatecano, fenretinida, dihidrocloruro de histamina, implante de hidrogel de histrelina, holmio-166 DOTMP, ácido ibandrónico, interferón gamma, intron-PEG, ixabepilona, hemocianina de lapa californiana, L-651582, lanreotida, lasofoxifeno, libra, lonafarnib, miproxifeno, minodronato, MS-209, MTP-PE liposomal, MX-6, nafarrelina, nemorrubicina, neovastat, notatred, oblimersen, onco-TCS, osidem, poliglutamato de paclitaxel, pamidronato disódico, PN-401, QS-21, quazepam, R-1549, raloxifeno, ranpirnasa, ácido 13-cis-retinoico, satraplatino, seocalcitol, T-138067, tarceva, taxoprexin, timosina alfa 1, tiazofurina, tipifarnib, tirapazamina, TLK-286, toremifeno, TransMID-107R, valsopodar, vapreotida, vatalanib, verteporfina, vinflunina, Z-100, ácido zoledrónico o combinaciones de los mismos.

10 Los agentes anti-hiperproliferativos opcionales que pueden añadirse a la composición incluyen, aunque sin limitarse a, los compuestos enumerados en los regímenes de fármacos quimioterapéuticos para el cáncer en la 11ª Edición del Índice Merck, (1996), que se incorpora aquí como referencia, tales como asparaginasa, bleomicina, carboplatino, carmustina, clorambucilo, cisplatino, colaspasa, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dacarbazina, dactinomicina, daunorrubicina, doxorubicina (adriamicina), epirubicina, etopósido, 5-fluorouracilo, hexametilmelamina, hidroxiurea, ifosfamida, irinotecán, leucovorina, lomustina, mecloretamina, 6-mercaptopurina, mesna, metotrexato, mitomicina C, mitoxantrona, prednisolona, prednisona, procarbazona, raloxifeno, estreptozocina, tamoxifeno, tioguanina, topotecán, vinblastina, vincristina y vindesina.

15 Otros agentes anti-hiperproliferativos adecuados para uso con la composición de la invención incluyen, aunque sin limitarse a, aquellos compuestos cuyo uso está admitido en el tratamiento de enfermedades neoplásicas en Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (Novena Edición), editor Molinoff et al., publicado por McGraw-Hill, páginas 1225-1287, (1996), que se incorpora aquí como referencia, tales como aminoglutetimida, L-asparaginasa, azatioprina, 5-azacitidina, cladribina, busulfán, dietilestilbestrol, 2',2'-difluorodesoxicidina, docetaxel, eritrohidroxinonil adenina, etinil estradiol, 5-fluorodesoxiuridina, monofosfato de 5-fluorodesoxiuridina, fosfato de fludarabina, fluoximasterona, flutamida, caproato de hidroxiprogesterona, idarubicina, interferón, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melfalán, mitotano, paclitaxel, pentostatina, N-fosfonoacetil-L-aspartato (PALA), plicamicina, semustina, tenipósido, propionato de testosterona, tiotepa, trimetilmelamina, uridina, y vinorelbina.

Otros agentes anti-hiperproliferativos adecuados para uso con la composición de la invención incluyen, aunque sin limitarse a, otros agentes anti-cancerosos tales como epotilona y sus derivados, irinotecán, raloxifeno y topotecán.

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

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

- 50 (1) producir una mejor eficacia en la reducción del crecimiento de un tumor, o incluso eliminar el tumor, en comparación con la administración de cualquier agente solo,
- (2) proporcionar la administración de menores cantidades de los agentes quimioterapéuticos administrados,
- (3) proporcionar un tratamiento quimioterapéutico que es bien tolerado en el paciente con menores complicaciones farmacológicas nocivas que las observadas con quimioterapias con un solo agente y otras terapias combinadas determinadas,
- 55 (4) proporcionar un tratamiento para un espectro más amplio de diferentes tipos de cáncer en mamíferos, especialmente seres humanos,
- (5) proporcionar una mayor tasa de respuesta entre pacientes tratados,

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

(7) proporcionar un tiempo más largo para la progresión tumoral, y/o

5 (8) producir resultados de eficacia y tolerabilidad al menos tan buenos como los de los agentes usados solos, en comparación con casos conocidos en los que otras combinaciones de agentes contra el cáncer producen efectos antagónicos.

Métodos para sensibilizar células a la radiación

10 En una realización distinta de la presente invención, un compuesto de la presente invención se puede usar para sensibilizar una célula a la radiación. Esto es, el tratamiento de una célula con un compuesto de la presente invención antes del tratamiento con radiación de la célula hace a la célula más susceptible al daño de ADN y a la muerte celular que si la célula estuviese en ausencia de cualquier tratamiento con un compuesto de la invención. En un aspecto, la célula se trata con al menos un compuesto de la invención.

De este modo, la presente invención también proporciona un método para matar una célula, en el que se administra a una célula uno o más compuestos de la invención en combinación con terapia de radiación convencional.

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

20 En una realización, una célula es exterminada tratando la célula con al menos un agente que daña el ADN. Esto es, después de tratar una célula con uno o más compuestos de la invención para sensibilizar la célula a la muerte celular, la célula se trata con al menos un agente que daña el ADN, para matar la célula. Los agentes que dañan el ADN, útiles en la presente invención, incluyen, pero no se limitan a, agentes quimioterapéuticos (por ejemplo, cisplatino), radiación ionizante (rayos X, radiación ultravioleta), agentes carcinogénicos, y agentes mutagénicos.

25 En otra realización, una célula es exterminada tratando la célula con al menos un método para provocar o inducir daño del ADN. Tales métodos incluyen, pero no se limitan a, la activación de una ruta de señalización celular que da como resultado el daño del ADN cuando se activa la ruta, la inhibición de una ruta de señalización celular que da como resultado el daño del ADN cuando la ruta es inhibida, y la inducción de un cambio bioquímico en una célula, en el que el cambio da como resultado daño del ADN. A título de ejemplo no limitante, se puede inhibir una ruta de
30 reparación del ADN en una célula, evitando de ese modo la reparación del daño del ADN y dando como resultado una acumulación anormal de daño del ADN en una célula.

En un aspecto de la invención, un compuesto de la invención se administra a una célula antes de la radiación u otra inducción de daño del ADN en la célula. En otro aspecto de la invención, un compuesto de la invención se administra a una célula concomitantemente con la radiación u otra inducción de daño del ADN en la célula. En
35 todavía otro aspecto de la invención, un compuesto de la invención se administra a una célula inmediatamente después de que ha comenzado la radiación u otra inducción de daño del ADN.

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

40 Como se ha mencionado más arriba, se ha encontrado sorprendentemente que los compuestos de la presente invención inhiben eficazmente Mps-1, y por lo tanto pueden usarse para el tratamiento o profilaxis de enfermedades de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celulares descontrolados, respuestas celulares inmunes inapropiadas, o respuestas celulares inflamatorias inapropiadas, o enfermedades que van acompañadas de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celulares descontrolados, respuestas celulares inmunes inapropiadas, o respuestas celulares inflamatorias inapropiadas, particularmente en las que el crecimiento, proliferación y/o supervivencia
45 celulares descontrolados, respuestas celulares inmunes inapropiadas, o respuestas celulares inflamatorias inapropiadas están mediadas por Mps-1, tales como, por ejemplo, tumores hematológicos, tumores sólidos, y/o metástasis de los mismos, por ejemplo leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello, incluyendo tumores del cerebro y metástasis del cerebro, tumores del tórax, incluyendo tumores de pulmón macrocíticos y microcíticos, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores de mamaros y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos, incluyendo tumores renales, de vejiga y próstata, tumores de la piel, y sarcomas,
50 y/o metástasis de los mismos.

Por lo tanto, de acuerdo con otro aspecto, la presente invención cubre un compuesto de fórmula general (I), o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla del mismo, como se describe y define aquí, para uso en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad, como se ha mencionado más arriba.

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

5 Las enfermedades mencionadas en los dos párrafos precedentes son enfermedades de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celulares descontrolados, respuestas celulares inmunes inapropiadas, o respuestas celulares inflamatorias inapropiadas, o enfermedades que van acompañadas de crecimiento, proliferación y/o supervivencia
 10 celulares descontrolados, respuestas celulares inmunes inapropiadas, o respuestas celulares inflamatorias inapropiadas, particularmente en las que el crecimiento, proliferación y/o supervivencia celulares descontrolados, las respuestas celulares inmunes inapropiadas, o las respuestas celulares inflamatorias inapropiadas están mediadas
 15 por Mps-1, tales como, por ejemplo, tumores hematológicos, tumores sólidos, y/o metástasis de los mismos, *por ejemplo* leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello, incluyendo tumores del cerebro y metástasis del cerebro, tumores del tórax, incluyendo tumores de pulmón macrocíticos y microcíticos, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores de mamaros y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos, incluyendo tumores renales, de vejiga y próstata, tumores de la piel, y sarcomas, y/o metástasis de los mismos.

El término "inapropiado", dentro del contexto de la presente invención, en particular en el contexto de "respuestas celulares inmunes inapropiadas, o respuestas celulares inflamatorias inapropiadas", como se usa aquí, debe entenderse que significa preferiblemente una respuesta que es menor o mayor que la normal, y que está asociada con, es responsable de, o da como resultado la patología de dichas enfermedades.

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

Método para tratar trastornos hiper-proliferativos

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

35 Los ejemplos de cáncer de mama incluyen, pero no se limitan a, carcinoma canalicular invasivo, carcinoma lobulillar invasivo, carcinoma canalicular in situ, y carcinoma lobulillar in situ.

Los ejemplos de cánceres del aparato respiratorio incluyen, pero no se limitan a, carcinoma pulmonar microcítico y macrocítico, así como adenoma bronquial y blastoma pleuropulmonar.

Los ejemplos de cánceres cerebrales incluyen, pero no se limitan a, glioma del tronco encefálico e hipofálmico, astrocitoma cerebeloso y cerebral, meduloblastoma, ependimoma, así como tumor neuroectodérmico y pineal.

40 Los tumores de los órganos reproductores masculinos incluyen, pero no se limitan a, cáncer de próstata y testicular. Los tumores de los órganos reproductores femeninos incluyen, pero no se limitan a, cáncer endometrial, de cuello uterino, ovárico, vaginal, y vulvar, así como sarcoma del útero.

Los tumores del tubo digestivo incluyen, pero no se limitan a, cánceres anal, de colon, colorrectal, esofágico, de la vesícula biliar, gástrico, pancreático, rectal, del intestino delgado, y de las glándulas salivares.

45 Los tumores del aparato urinario incluyen, pero no se limitan a, cánceres de vejiga, de pene, de riñón, de pelvis renal, de uréter, uretral y renal papilar humano.

Los cánceres oculares incluyen melanoma y retinoblastoma intraocular.

50 Los ejemplos de cánceres hepáticos incluyen, pero no se limitan a, carcinoma hepatocelular (carcinomas de hepatocitos con o sin variante fibrolaminar), colangiocarcinoma (carcinoma de vías biliares intrahepáticas), y colangiocarcinoma hepatocelular mixto.

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

Los cánceres de cabeza y cuello incluyen, pero no se limitan a, cáncer laríngeo, hipofaríngeo, nasofaríngeo, orofaríngeo, cáncer de labios y de la cavidad oral, y célula escamosa. Los linfomas incluyen, pero no se limitan a,

linfoma relacionado con SIDA, linfoma no de Hodgkin, linfoma de linfocitos T cutáneo, linfoma de Burkitt, enfermedad de Hodgkin, y linfoma del sistema nervioso central.

Los sarcomas incluyen, pero no se limitan a, sarcoma del tejido blando, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, linfosarcoma, y rhabdomioma.

- 5 Las leucemias incluyen, pero no se limitan a, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielogenousa crónica, y leucemia de célula pilosa.

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

- 10 El término “tratar” o “tratamiento”, como se señala a lo largo de este documento, se usa de forma convencional, *por ejemplo* el manejo y cuidado de un sujeto con el fin de combatir, aliviar, reducir, mitigar, mejorar el estado de, *etc.*, de una enfermedad o trastorno, tal como un carcinoma.

Métodos para tratar trastornos mediados por cinasas

- 15 La presente invención también proporciona métodos para el tratamiento de trastornos asociados con actividad de cinasa extracelular mitogénica aberrante, incluyendo, pero sin limitarse a, apoplejía, insuficiencia cardíaca, hepatomegalia, cardiomegalia, diabetes, enfermedad de Alzheimer, fibrosis cística, síntomas de rechazos de xenoinjertos, choque séptico o asma.

- 20 Se pueden usar cantidades eficaces de los compuestos de la presente invención para tratar tales trastornos, incluyendo aquellas enfermedades (por ejemplo, cáncer) mencionadas en la sección de Antecedentes anterior. No obstante, tales cánceres y otras enfermedades se pueden tratar con compuestos de la presente invención, independientemente del mecanismo de acción y/o la relación entre la cinasa y el trastorno.

- 25 La frase “actividad de cinasa aberrante” o “actividad de tirosina cinasa aberrante” incluye cualquier expresión o actividad anormal del gen que codifica la cinasa, o del polipéptido que codifica. Los ejemplos de tal actividad aberrante incluyen, pero no se limitan a, la sobreexpresión del gen o polipéptido; la amplificación génica; mutaciones que producen actividad constitutivamente activa o hiperactiva de cinasa; mutaciones, supresiones, sustituciones, adiciones génicas, etc.

- 30 La presente invención también proporciona métodos para inhibir una actividad de cinasa, especialmente de cinasa extracelular mitogénica, que comprenden administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, incluyendo sales, polimorfos, metabolitos, hidratos, solvatos, profármacos (por ejemplo, ésteres) del mismo, y sus formas diastereoisómeras. La actividad de cinasa se puede inhibir en células (*por ejemplo, in vitro*), o en las células de un sujeto mamífero, especialmente un paciente humano que necesite tratamiento.

Métodos para tratar trastornos angiogénicos

La presente invención también proporciona métodos para tratar trastornos y enfermedades asociados con angiogénesis excesiva y/o anormal.

- 35 La expresión inapropiada y ectópica de angiogénesis puede ser perjudicial para un organismo. Un número de patologías está asociado con el crecimiento de vasos sanguíneos extraños. Estas incluyen, por ejemplo, retinopatía diabética, oclusión isquémica de la vena retiniana, y retinopatía de la premadurez [Aiello et al. *New Engl. J. Med.* 1994, 331, 1480; Peer et al. *Lab. Invest.* 1995, 72, 638], degeneración macular relacionada con la edad [AMD; véase, Lopez et al. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1996, 37, 855], glaucoma neovascular, psoriasis, fibroplasias retrolenticulares, angiofibroma, inflamación, artritis reumatoide (RA), restenosis, restenosis en endoprótesis, restenosis de injerto vascular, etc. Además, el incremento del suministro sanguíneo asociado con tejido canceroso y neoplásico alienta el crecimiento, conduciendo a un agrandamiento rápido del tumor y a metástasis. Además, el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos y linfáticos en un tumor proporciona una ruta de escape para células renegadas, favoreciendo la metástasis y la diseminación consiguiente del cáncer. De este modo, los compuestos de la presente invención se pueden utilizar para tratar y/o prevenir cualquiera de los trastornos angiogénicos mencionados anteriormente, por ejemplo inhibiendo y/o reduciendo la formación de vasos sanguíneos; inhibiendo, bloqueando, reduciendo, disminuyendo, etc., la proliferación de células endoteliales u otros tipos implicados en angiogénesis, así como provocando la muerte celular o apoptosis de tales tipos celulares.

Dosis y administración

- 50 Basándose en técnicas estándar de laboratorio conocidas para evaluar compuestos útiles para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos y trastornos angiogénicos, mediante pruebas estándar de toxicidad y mediante ensayos farmacológicos estándar para la determinación de tratamiento de las afecciones identificadas anteriormente en mamíferos, y mediante comparación de estos resultados con los resultados de medicamentos conocidos que se usan para tratar estas afecciones, se puede determinar fácilmente la dosis eficaz de los compuestos de esta invención para el tratamiento de cada indicación deseada. La cantidad del ingrediente activo a administrar en el

tratamiento de una de estas afecciones puede variar ampliamente según consideraciones tales como el compuesto particular y la unidad de dosificación empleada, el modo de administración, el período de tratamiento, la edad y sexo del paciente tratado, y la naturaleza y grado de la afección tratada.

5 La cantidad total del ingrediente activo a administrar oscilará generalmente desde alrededor de 0,001 mg/kg hasta
alrededor de 200 mg/kg de peso corporal por día, y preferiblemente desde alrededor de 0,01 mg/kg hasta alrededor
de 20 mg/kg de peso corporal por día. Los calendarios de dosificación clínicamente útiles oscilarán desde una a tres
veces una dosis diaria hasta una dosificación de una vez cada cuatro semanas. Además, “los descansos
farmacéuticos”, en los que no se dosifica al paciente con un fármaco durante un cierto período de tiempo, pueden
10 ser beneficiosos para el balance global entre el efecto farmacológico y la tolerabilidad. Una dosis unitaria puede
contener de alrededor de 0,5 mg a alrededor de 1500 mg de ingrediente activo, y se puede administrar una o más
veces por día, o menos de una vez al día. La dosis diaria promedio para la administración por inyección, incluyendo
inyecciones intravenosas, intramusculares, subcutáneas y parenterales, y uso de técnicas de infusión será
preferiblemente de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación rectal diaria promedio será
preferiblemente de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación vaginal diaria promedio será
15 preferiblemente de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación tópica diaria promedio será
preferiblemente de 0,1 a 200 mg/kg, administrada entre una y cuatro veces al día. La concentración transdérmica
será preferiblemente aquella requerida para mantener una dosis diaria de 0,01 a 200 mg/kg. El régimen de
dosificación por inhalación diaria promedio será preferiblemente de 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal total.

20 Por supuesto, el régimen de dosificación inicial y de continuación específico para cada paciente variará según la
naturaleza y gravedad de la afección según se determina por el médico, la actividad del compuesto específico
empleado, la edad y estado general del paciente, el tiempo de administración, la vía de administración, la velocidad
de excreción del fármaco, las combinaciones farmacéuticas, y similares. El modo deseado de tratamiento y el
número de dosis de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o éster o
25 composición del mismo, se pueden averiguar por los expertos en la técnica usando ensayos de tratamiento
convencionales.

Preferiblemente, las enfermedades de dicho método son tumores hematológicos, tumor sólido y/o sus metástasis.

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

30 Los métodos de ensayo para una propiedad farmacológica o farmacéutica particular son bien conocidos por las
personas expertas en la técnica.

Los experimentos de ensayo ejemplares descritos aquí sirven para ilustrar la presente invención, y la invención no
está limitada a los ejemplos dados.

Ensayo biológico: ensayo de proliferación

35 Las células tumorales cultivadas (MCF7, células de carcinoma mamario humanas dependientes de hormonas, ATCC
HTB22; NCI-H460, células de carcinoma de pulmón macrocítico humanas, ATCC HTB-177; DU 145, células de
carcinoma de próstata humanas independientes de hormonas, ATCC HTB-81; HeLa-MaTu, células de carcinoma de
cuello uterino humanas, EPO-GmbH, Berlín; HeLa-MaTu-ADR, células de carcinoma de cuello uterino humanas
multirresistentes, EPO-GmbH, Berlín; células de tumor de cuello uterino humanas HeLa, ATCC CCL-2; células de
40 melanoma de ratón B16F10, ATCC CRL-6475) se colocaron en placas a una densidad de 5000 células/pocillo
(MCF7, DU145, HeLa-MaTu-ADR), 3000 células/pocillo (NCI-H460, HeLa-MaTu, HeLa), o 1000 células/pocillo
(B16F10) en una placa de multititulación de 96 pocillos en 200 μ l de su medio de crecimiento respectivo
suplementado con 10% de suero fetal de ternera. Después de 24 horas, las células de una placa (placa del punto
cero) se tiñeron con violeta de cristal (véase más adelante), mientras que el medio de las otras placas se reemplazó
45 por medio de cultivo reciente (200 μ l), al que se añadieron las sustancias de ensayo en diversas concentraciones (0
 μ M, así como en el intervalo de 0,01-30 μ M; la concentración final del dimetilsulfóxido disolvente fue 0,5%). Las
células se incubaron durante 4 días en presencia de sustancias de ensayo. La proliferación celular se determinó
tiñendo las células con violeta de cristal: las células se fijaron añadiendo 20 μ l/punto de medida de una disolución de
aldehído glutárico al 11% durante 15 minutos a temperatura ambiente. Después de tres ciclos de lavado de las
50 células fijas con agua, las placas se secaron a temperatura ambiente. Las células se tiñeron añadiendo 100 μ l/punto
de medida de una disolución de violeta de cristal al 0,1% (pH 3,0). Después de tres ciclos de lavado de las células
teñidas con agua, las placas se secaron a temperatura ambiente. El tinte se disolvió añadiendo 100 μ l/punto de
medida de una disolución de ácido acético al 10%. La extinción se determinó por fotometría a una longitud de onda
de 595 nm. El cambio en el número de células, en porcentaje, se calculó normalizando los valores medidos a los
55 valores de extinción de la placa en el punto cero (= 0%) y la extinción de las células no tratadas (0 μ m) (= 100%).
Los valores de IC50 se determinaron por medio de un ajuste de 4 parámetros usando el software propio de la
empresa.

Ensayo de Mps-1 cinasa con 10 μ M de ATP

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

- 5 Se usó Mps-1 cinasa recombinante de longitud completa humana etiquetada N-terminalmente con GST (adquirida en Invitrogen, Karlsruhe, Alemania, n° de cat. PV4071). Como sustrato para la reacción de cinasa, se usó un péptido biotinilado de la secuencia de aminoácidos biotina-Ahx-PWDPDDADITEILG (término C en forma de amida, adquirido en Biosynthan GmbH, Berlín).

- 10 Para el ensayo, se pipetearon 50 nl de una disolución concentrada 100 veces del compuesto de ensayo en DMSO en una placa de microtitulación de 384 pocillos negra de pequeño volumen (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2 µl de una disolución de Mps-1 en tampón de ensayo [orto-vanadato sódico 0,1 mM, MgCl₂ 10 mM, DTT 2 mM, Hepes 25 mM, pH 7,7, BSA al 0,05% (p/v), Pluronic F-127 al 0,001%], y la mezcla se incubó durante 15 min a 22°C para permitir la pre-unión de los compuestos de ensayo a Mps-1 antes del comienzo de la reacción de cinasa. Después, la reacción de cinasa se inició mediante la adición de 3 µl de una disolución de 16,7
- 15 µM de trifosfato de adenosina (ATP, 1,67 µM ⇒ la conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl es 10 µM) y sustrato peptídico (1,67 µM ⇒ la conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl es 1 µM) en tampón de ensayo, y la mezcla resultante se incubó durante un tiempo de reacción de 60 min. a 22°C. La concentración de Mps-1 en el ensayo se ajustó a la actividad del lote enzimático y se eligió apropiadamente para que el ensayo estuviera en el intervalo lineal, las concentraciones de enzima típicas estaban en el intervalo de alrededor de 0,5 nM (conc. final en el
- 20 volumen de ensayo de 5 µl). La reacción se detuvo mediante la adición de 5 µl de una disolución de reactivos de detección de TR-FRET (Hepes 100 mM, pH 7,4, BSA al 0,1%, EDTA 40 mM, 140 nM de Streptavidin-XLent [# 61 GSTXLB, Fa. Cis Biointernational, Marcoule, Francia], anticuerpo anti-fosfo(Ser/Thr)-Europio 1,5 nM [# AD0180, PerkinElmer LAS, Rodgau-Jügesheim, Alemania]. En lugar del anticuerpo anti-fosfo(Ser/Thr)-Europio 1,5 nM, se puede usar una mezcla de anticuerpo anti-fosfo ser/thr-pro no marcado MPM-2 2 nM [n° de catálogo de Millipore 05-368] y anticuerpo anti-IgG de ratón marcado con EU-W1024 para LANCE 1 nM [Perkin-Elmer, n° de producto AD0077]).

- La mezcla resultante se incubó 1 h a 22°C para permitir la unión del péptido fosforilado al anticuerpo anti-fosfo(Ser/Thr)-Europio. Subsiguientemente, la cantidad de sustrato fosforilado se evaluó midiendo la transferencia de energía de resonancia desde el anticuerpo anti-fosfo(Ser/Thr) marcado con Europio al Streptavidin-XLent. Por lo
- 30 tanto, las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm después de la excitación a 350 nm se midieron en un lector de TR-FRET Viewlux (PerkinElmer LAS, Rodgau-Jügesheim, Alemania). La "relación normalizada corregida al blanco" (una lectura específica de Viewlux, similar a la relación tradicional de la emisiones a 665 nm y a 622 nm, en la que el blanco y la interferencia donante de Eu se restan de la señal de 665 nm antes de calcular la relación) se tomó como la medida para la cantidad de sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción enzimática sin
- 35 inhibidor = 0% de inhibición, todos los demás componentes del ensayo pero no la enzima = 100% de inhibición). Los compuestos de ensayo se ensayaron en la misma placa de microtitulación a 10 concentraciones diferentes en el intervalo de 20 µM a 1 nM (20 µM, 6,7 µM, 2,2 µM, 0,74 µM, 0,25 µM, 82 nM, 27 nM, 9,2 nM, 3,1 nM y 1 nM, dilución en serie preparada antes del ensayo al nivel de disoluciones madre conc. 100 veces mediante diluciones en serie 1:3) en valores por duplicado para cada concentración, y los valores de IC₅₀ se calcularon mediante un ajuste de 4
- 40 parámetros usando un software propio.

Ensayo de Mps-1 cinasa con 2 mM de ATP

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

Se usó Mps-1 cinasa recombinante de longitud completa humana etiquetada N-terminalmente con GST (adquirida en Invitrogen, Karlsruhe, Alemania, n° de cat. PV4071). Como sustrato para la reacción de cinasa, se usó un péptido biotinilado de la secuencia de aminoácidos biotina-Ahx-PWDPDDADITEILG (término C en forma de amida, adquirido en Biosynthan GmbH, Berlín).

- 50 Para el ensayo, se pipetearon 50 nl de una disolución concentrada 100 veces del compuesto de ensayo en DMSO en una placa de microtitulación de 384 pocillos negra de pequeño volumen (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2 µl de una disolución de Mps-1 en tampón de ensayo [orto-vanadato sódico 0,1 mM, MgCl₂ 10 mM, DTT 2 mM, Hepes 25 mM, pH 7,7, BSA al 0,05% (p/v), Pluronic F-127 al 0,001%], y la mezcla se incubó durante 15 min a 22°C para permitir la pre-unión de los compuestos de ensayo a Mps-1 antes del comienzo de la
- 55 reacción de cinasa. Después, la reacción de cinasa se inició mediante la adición de 3 µl de una disolución de 3,33 mM de trifosfato de adenosina (ATP, 3,3 mM ⇒ la conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl es 2 mM) y sustrato peptídico (1,67 µM ⇒ la conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl es 1 µM) en tampón de ensayo, y la mezcla resultante se incubó durante un tiempo de reacción de 60 min. a 22°C. La concentración de Mps-1 en el ensayo se ajustó a la actividad del lote enzimático y se eligió apropiadamente para que el ensayo estuviera en el intervalo

lineal, las concentraciones de enzima típicas estaban en el intervalo de alrededor de 0,5 nM (conc. final en el volumen de ensayo de 5 μ l). La reacción se detuvo mediante la adición de 5 μ l de una disolución de reactivos de detección de TR-FRET (Hepes 100 mM, pH 7,4, BSA al 0,1%, EDTA 40 mM, 140 nM de Streptavidin-XLent [# 61 GSTXLB, Fa. Cis Biointernational, Marcoule, Francia], anticuerpo anti-fosfo(Ser/Thr)-Europio 1,5 nM [# AD0180, PerkinElmer LAS, Rodgau-Jügesheim, Alemania]. En lugar del anticuerpo anti-fosfo(Ser/Thr)-Europio 1,5 nM, se puede usar una mezcla de anticuerpo anti-fosfo ser/thr-pro no marcado MPM-2 2 nM [nº de catálogo de Millipore 05-368] y anticuerpo anti-IgG de ratón marcado con EU-W1024 para LANCE 1 nM [Perkin-Elmer, nº de producto AD0077]).

La mezcla resultante se incubó 1 h a 22°C para permitir la unión del péptido fosforilado al anticuerpo anti-fosfo(Ser/Thr)-Europio. Subsiguientemente, la cantidad de sustrato fosforilado se evaluó midiendo la transferencia de energía de resonancia desde el anticuerpo anti-fosfo(Ser/Thr) marcado con Europio al Streptavidin-XLent. Por lo tanto, las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm después de la excitación a 350 nm se midieron en un lector de TR-FRET Viewlux (PerkinElmer LAS, Rodgau-Jügesheim, Alemania). La "relación normalizada corregida al blanco" (una lectura específica de Viewlux, similar a la relación tradicional de la emisiones a 665 nm y a 622 nm, en la que el blanco y la interferencia donante de Eu se restan de la señal de 665 nm antes de calcular la relación) se tomó como la medida para la cantidad de sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción enzimática sin inhibidor = 0% de inhibición, todos los demás componentes del ensayo pero no la enzima = 100% de inhibición). Los compuestos de ensayo se ensayaron en la misma placa de microtitulación a 10 concentraciones diferentes en el intervalo de 20 μ M a 1 nM (20 μ M, 6,7 μ M, 2,2 μ M, 0,74 μ M, 0,25 μ M, 82 nM, 27 nM, 9,2 nM, 3,1 nM y 1 nM, dilución en serie preparada antes del ensayo al nivel de disoluciones madre conc. 100 veces mediante diluciones en serie 1:3) en valores por duplicado para cada concentración, y los valores de IC₅₀ se calcularon mediante un ajuste de 4 parámetros usando un software propio.

Número de Ejemplo	Inhibición de Mps-1; Ensayo con 10 μ M de ATP; IC ₅₀ en nM	Inhibición de Mps-1; Ensayo con 2 mM de ATP; IC ₅₀ en nM
Ejemplo 01.1	$\leq 1,0$	1,2
Ejemplo 01.2	$\leq 1,0$	4,1
Ejemplo 01.3	$\leq 1,0$	1,1
Ejemplo 01.4	$\leq 1,0$	$\leq 1,0$
Ejemplo 01.5	$\leq 1,0$	$\leq 1,0$
Ejemplo 01.6	$\leq 1,0$	$\leq 1,0$
Ejemplo 01.7	$\leq 1,0$	$\leq 1,0$
Ejemplo 01.8	$\leq 1,0$	$\leq 1,0$
Ejemplo 01.9	$\leq 1,0$	$\leq 1,0$
Ejemplo 01.10	$\leq 1,0$	$\leq 1,0$
Ejemplo 01.11	$\leq 1,0$	$\leq 1,0$
Ejemplo 01.12	$\leq 1,0$	$\leq 1,0$
Ejemplo 01.13	$\leq 1,0$	$\leq 1,0$
Ejemplo 01.14	$\leq 1,0$	$\leq 1,0$
Ejemplo 01.15	$\leq 1,0$	$\leq 1,0$
Ejemplo 01.16	$\leq 1,0$	$\leq 1,0$
Ejemplo 01.17	$\leq 1,0$	$\leq 1,0$
Ejemplo 01.18	$\leq 1,0$	$\leq 1,0$
Ejemplo 01.19	$\leq 1,0$	$\leq 1,0$
Ejemplo 01.20	$\leq 1,0$	$\leq 1,0$
Ejemplo 01.21	$\leq 1,0$	$\leq 1,0$

ES 2 539 265 T3

Número de Ejemplo	Inhibición de Mps-1; Ensayo con 10 μ M de ATP; IC ₅₀ en nM	Inhibición de Mps-1; Ensayo con 2 mM de ATP; IC ₅₀ en nM
Ejemplo 01.22	$\leq 1,0$	$\leq 1,0$
Ejemplo 01.23	$\leq 1,0$	1,1
Ejemplo 01.24	$\leq 1,0$	1,2
Ejemplo 01.25	$\leq 1,0$	1,3
Ejemplo 01.26	$\leq 1,0$	21
Ejemplo 01.27	$\leq 1,0$	$\leq 1,0$
Ejemplo 01.28	$\leq 1,0$	$\leq 1,0$
Ejemplo 01.29	$\leq 1,0$	$\leq 1,0$
Ejemplo 01.30	$\leq 1,0$	$\leq 1,0$
Ejemplo 01.31	$\leq 1,0$	5,0
Ejemplo 01.32	$\leq 1,0$	$\leq 1,0$
Ejemplo 01.33	$\leq 1,0$	1,3
Ejemplo 01.34	$\leq 1,0$	$\leq 1,0$
Ejemplo 01.35	$\leq 1,0$	1,2
Ejemplo 01.36	$\leq 1,0$	$\leq 1,0$
Ejemplo 01.37	$\leq 1,0$	1,6
Ejemplo 02.1	$\leq 1,0$	1,1
Ejemplo 02.2	$\leq 1,0$	$\leq 1,0$
Ejemplo 02.3	$\leq 1,0$	$\leq 1,0$
Ejemplo 02.4	$\leq 1,0$	$\leq 1,0$
Ejemplo 02.5	$\leq 1,0$	1,8
Ejemplo 02.6	$\leq 1,0$	4,3
Ejemplo 02.7	$\leq 1,0$	$\leq 1,0$
Ejemplo 02.8	$\leq 1,0$	1,5
Ejemplo 02.9	$\leq 1,0$	2,2
Ejemplo 02.10	$\leq 1,0$	2,3
Ejemplo 02.11	$\leq 1,0$	$\leq 1,0$
Ejemplo 02.12	$\leq 1,0$	$\leq 1,0$
Ejemplo 02.13	$\leq 1,0$	$\leq 1,0$
Ejemplo 02.14	$\leq 1,0$	2,4
Ejemplo 02.15	$\leq 1,0$	$\leq 1,0$
Ejemplo 02.16	$\leq 1,0$	3,8
Ejemplo 02.17	$\leq 1,0$	4,6
Ejemplo 02.18	$\leq 1,0$	$\leq 1,0$

ES 2 539 265 T3

Número de Ejemplo	Inhibición de Mps-1; Ensayo con 10 μ M de ATP; IC ₅₀ en nM	Inhibición de Mps-1; Ensayo con 2 mM de ATP; IC ₅₀ en nM
Ejemplo 02.19	$\leq 1,0$	$\leq 1,0$
Ejemplo 02.20	$\leq 1,0$	1,7
Ejemplo 02.21	$\leq 1,0$	2,4
Ejemplo 02.22	$\leq 1,0$	$\leq 1,0$
Ejemplo 02.23	$\leq 1,0$	$\leq 1,0$
Ejemplo 02.24	$\leq 1,0$	5,9
Ejemplo 02.25	$\leq 1,0$	3,3
Ejemplo 02.26	$\leq 1,0$	6,1
Ejemplo 02.27	$\leq 1,0$	$\leq 1,0$
Ejemplo 02.28	$\leq 1,0$	3,5
Ejemplo 02.29	$\leq 1,0$	7,5
Ejemplo 03.1	$\leq 1,0$	6,9
Ejemplo 04.1	$\leq 1,0$	16
Ejemplo 04.2	$\leq 1,0$	15
Ejemplo 05.1	$\leq 1,0$	29
Ejemplo 06.1	$\leq 1,0$	29
Ejemplo 06.2	1,4	26
Ejemplo 06.3	$\leq 1,0$	21
Ejemplo 06.4	$\leq 1,0$	11
Ejemplo 06.5	$\leq 1,0$	19
Ejemplo 07.1	$\leq 1,0$	14
Ejemplo 08.1	$\leq 1,0$	4,3
Ejemplo 09.1	$\leq 1,0$	19
Ejemplo 10.01	$\leq 1,0$	17
Ejemplo 11.01	$\leq 1,0$	11
Ejemplo 12.01	$\leq 1,0$	$\leq 1,0$
Ejemplo 12.02	$\leq 1,0$	$\leq 1,0$
Ejemplo 12.03	$\leq 1,0$	$\leq 1,0$
Ejemplo 12.04	$\leq 1,0$	$\leq 1,0$
Ejemplo 12.05	$\leq 1,0$	$\leq 1,0$
Ejemplo 12.06	$\leq 1,0$	$\leq 1,0$
Ejemplo 12.07	$\leq 1,0$	$\leq 1,0$
Ejemplo 12.08	$\leq 1,0$	$\leq 1,0$
Ejemplo 12.09	$\leq 1,0$	2,5

ES 2 539 265 T3

Número de Ejemplo	Inhibición de Mps-1; Ensayo con 10 μ M de ATP; IC ₅₀ en nM	Inhibición de Mps-1; Ensayo con 2 mM de ATP; IC ₅₀ en nM
Ejemplo 12.10	$\leq 1,0$	$\leq 1,0$
Ejemplo 12.11	$\leq 1,0$	1,2
Ejemplo 12.12	$\leq 1,0$	13
Ejemplo 12.13	$\leq 1,0$	$\leq 1,0$
Ejemplo 12.14	$\leq 1,0$	8,5
Ejemplo 12.15	$\leq 1,0$	1,6
Ejemplo 12.16	$\leq 1,0$	$\leq 1,0$
Ejemplo 12.17	$\leq 1,0$	$\leq 1,0$
Ejemplo 12.18	$\leq 1,0$	1,5
Ejemplo 12.19	$\leq 1,0$	$\leq 1,0$
Ejemplo 12.20	$\leq 1,0$	$\leq 1,0$
Ejemplo 12.21	$\leq 1,0$	$\leq 1,0$
Ejemplo 12.22	$\leq 1,0$	$\leq 1,0$
Ejemplo 12.23	$\leq 1,0$	$\leq 1,0$
Ejemplo 12.24	$\leq 1,0$	$\leq 1,0$
Ejemplo 12.25	$\leq 1,0$	2,7
Ejemplo 12.26	$\leq 1,0$	1,2
Ejemplo 12.27	$\leq 1,0$	9,0
Ejemplo 12.28	$\leq 1,0$	$\leq 1,0$
Ejemplo 12.29	$\leq 1,0$	2,3
Ejemplo 12.30	$\leq 1,0$	4,3
Ejemplo 12.31	$\leq 1,0$	3,8
Ejemplo 12.32	$\leq 1,0$	2,2
Ejemplo 12.33	$\leq 1,0$	1,4
Ejemplo 12.34	$\leq 1,0$	6,6
Ejemplo 12.35	$\leq 1,0$	2,1
Ejemplo 12.36	$\leq 1,0$	3,5
Ejemplo 12.37	$\leq 1,0$	13
Ejemplo 12.38	$\leq 1,0$	29
Ejemplo 12.39	$\leq 1,0$	16
Ejemplo 12.40	$\leq 1,0$	9,9
Ejemplo 12.41	$\leq 1,0$	7,2
Ejemplo 12.42	$\leq 1,0$	12
Ejemplo 12.43	$\leq 1,0$	$\leq 1,0$

ES 2 539 265 T3

Número de Ejemplo	Inhibición de Mps-1; Ensayo con 10 μ M de ATP; IC ₅₀ en nM	Inhibición de Mps-1; Ensayo con 2 mM de ATP; IC ₅₀ en nM
Ejemplo 12.44	$\leq 1,0$	1,6
Ejemplo 12.45	$\leq 1,0$	1,4
Ejemplo 12.46	$\leq 1,0$	3,5
Ejemplo 12.47	$\leq 1,0$	2,4
Ejemplo 12.48	$\leq 1,0$	1,3
Ejemplo 12.49	$\leq 1,0$	3,4
Ejemplo 12.50	$\leq 1,0$	3,1
Ejemplo 12.51	$\leq 1,0$	2,6
Ejemplo 12.52	$\leq 1,0$	14
Ejemplo 12.53	$\leq 1,0$	6,9
Ejemplo 12.54	$\leq 1,0$	1,1
Ejemplo 12.55	$\leq 1,0$	$\leq 1,0$
Ejemplo 12.56	$\leq 1,0$	$\leq 1,0$
Ejemplo 12.57	$\leq 1,0$	$\leq 1,0$
Ejemplo 12.58	$\leq 1,0$	$\leq 1,0$
Ejemplo 12.59	$\leq 1,0$	$\leq 1,0$
Ejemplo 12.60	$\leq 1,0$	5,0
Ejemplo 12.61	$\leq 1,0$	6,1
Ejemplo 12.62	$\leq 1,0$	3,5
Ejemplo 12.63	$\leq 1,0$	26
Ejemplo 12.64	$\leq 1,0$	1,6
Ejemplo 12.65	$\leq 1,0$	$\leq 1,0$
Ejemplo 12.66	$\leq 1,0$	2,0
Ejemplo 12.67	$\leq 1,0$	5,0
Ejemplo 12.68	$\leq 1,0$	1,9
Ejemplo 12.69	$\leq 1,0$	4,5
Ejemplo 12.70	$\leq 1,0$	9,5
Ejemplo 12.71	$\leq 1,0$	8,8
Ejemplo 12.72	$\leq 1,0$	16
Ejemplo 12.73	$\leq 1,0$	16
Ejemplo 12.74	$\leq 1,0$	16
Ejemplo 12.75	$\leq 1,0$	5,1
Ejemplo 12.76	$\leq 1,0$	7,4
Ejemplo 12.77	$\leq 1,0$	11

Número de Ejemplo	Inhibición de Mps-1; Ensayo con 10 μ M de ATP; IC ₅₀ en nM	Inhibición de Mps-1; Ensayo con 2 mM de ATP; IC ₅₀ en nM
Ejemplo 12.78	$\leq 1,0$	7,6
Ejemplo 12.79	$\leq 1,0$	23
Ejemplo 12.80	$\leq 1,0$	18
Ejemplo 12.81	$\leq 1,0$	7,3
Ejemplo 12.82	$\leq 1,0$	$\leq 1,0$
Ejemplo 12.83	$\leq 1,0$	1,8
Ejemplo 12.84	$\leq 1,0$	$\leq 1,0$
Ejemplo 12.85	$\leq 1,0$	2,2

Ensayo del punto de control del ensamblaje del huso

El punto de control del ensamblaje del huso asegura la segregación apropiada de cromosomas durante la mitosis. Tras entrar en mitosis, los cromosomas empiezan a condensarse, lo que va acompañado de la fosforilación de la histona H3 en la serina 10. La desfosforilación de la histona H3 en la serina 10 comienza en la anafase y termina en la telofase temprana. Por consiguiente, la fosforilación de la histona H3 en la serina 10 puede utilizarse como un marcador de células en mitosis. El nocodazol es una sustancia desestabilizadora de los microtúbulos. De este modo, el nocodazol interfiere con la dinámica de los microtúbulos y moviliza el punto de control del ensamblaje del huso. Las células se detienen en mitosis en la transición G2/M y presentan una histona H3 fosforilada en la serina 10. Una inhibición del punto de control del ensamblaje del huso por inhibidores de Mps-1 anula el bloqueo mitótico en presencia de nocodazol, y las células completan la mitosis prematuramente. Esta alteración es detectada por la disminución de células con fosforilación de histona H3 en la serina 10. Este descenso se usa como un marcador para determinar la capacidad de los compuestos de la presente invención para inducir una interferencia mitótica.

Las células cultivadas de la estirpe celular de tumor de cuello uterino humana HeLa (ATCC CCL-2) se sembraron en placas a una densidad de 2500 células/pocillo en una placa de microtitulación de 384 pocillos en 20 μ l de medio de Dulbecco (sin rojo de fenol, sin piruvato sódico, con 1000 mg/ml de glucosa, con piridoxina) suplementado con glutamina al 1% (v/v), penicilina al 1% (v/v), estreptomycinina al 1% (v/v) y suero fetal de ternera al 10% (v/v). Después de la incubación durante toda la noche a 37°C, se añadieron a las células 10 μ l/pocillo de nocodazol a una concentración final de 0,1 μ g/ml. Después de 24 h de incubación, las células se detuvieron en la fase G2/M de la progresión del ciclo celular. Los compuestos de ensayo solubilizados en dimetilsulfóxido (DMSO) se añadieron a diversas concentraciones (0 μ M, así como en el intervalo de 0,005 μ M - 10 μ M; la concentración final del DMSO disolvente fue 0,5% (v/v)). Las células se incubaron durante 4 h a 37°C en presencia de los compuestos de ensayo. Posteriormente, las células se fijaron en paraformaldehído al 4% (v/v) en disolución salina tamponada con fosfato (PBS) a 4°C durante toda la noche, después se permeabilizaron en Triton XTM 100 al 0,1% (v/v) en PBS a temperatura ambiente durante 20 min. y se bloquearon en seroalbúmina bovina (BSA) al 0,5% (v/v) en PBS a temperatura ambiente durante 15 min. Después de lavar con PBS, se añadieron a las células 20 μ l/pocillo de disolución de anticuerpo (anti-fosfo-histona H3 clon 3H10, FITC; Upstate, n° de cat. 16-222; dilución 1:200), que se incubaron durante 2 h a temperatura ambiente. Después, las células se lavaron con PBS y se añadieron 20 μ l/pocillo de disolución del tinte HOECHST 33342 (5 μ g/ml) a las células, y las células se incubaron 12 min. a temperatura ambiente en la oscuridad. Las células se lavaron dos veces con PBS y después se cubrieron con PBS y se almacenaron a 4°C hasta el análisis. Las imágenes se adquirieron con un lector de Análisis de Alto Contenido de Perkin Elmer OPERATM. Las imágenes se analizaron con un software de análisis de imágenes MetaXpressTM de Molecular Devices utilizando el módulo de aplicación Cell Cycle. En este ensayo se midieron ambos marcadores HOECHST 33342 e Histona H3 fosforilada en la serina 10. HOECHST 33342 marca el ADN y se usa para contar el número de células. La tinción de la Histona H3 fosforilada en la serina 10 determina el número de células mitóticas. La inhibición de Mps-1 disminuye el número de células mitóticas en presencia de nocodazol, indicando una progresión mitótica inapropiada. Los datos de ensayo en bruto se analizaron adicionalmente por análisis de regresión logística de cuatro parámetros para determinar el valor de IC₅₀ para cada compuesto ensayado.

Resultará evidente para los expertos en la técnica que pueden realizarse ensayos para otras Mps cinasas de una manera análoga usando los reactivos apropiados.

De este modo, los compuestos de la presente invención inhiben eficazmente una o más Mps-1 cinasas, y por lo tanto son adecuados para el tratamiento o profilaxis de enfermedades de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celulares descontrolados, respuestas celulares inmunes inapropiadas, o respuestas celulares inflamatorias

- 5 inapropiadas, particularmente en las que el crecimiento, proliferación y/o supervivencia celulares descontrolados, las respuestas celulares inmunes inapropiadas, o las respuestas celulares inflamatorias inapropiadas están mediadas por Mps-1, más particularmente en las que las enfermedades de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celulares descontrolados, respuestas celulares inmunes inapropiadas, o respuestas celulares inflamatorias inapropiadas son tumores hematológicos, tumores sólidos y/o metástasis de los mismos, por ejemplo leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello, incluyendo tumores del cerebro y metástasis del cerebro, tumores del tórax, incluyendo tumores de pulmón macrocíticos y microcíticos, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores de mamaros y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos, incluyendo tumores renales, de vejiga y próstata, tumores de la piel y sarcomas, y/o metástasis de los mismos.
- 10 Ensayo de estabilidad hidrolítica
- 15 El ensayo de estabilidad hidrolítica investiga la estabilidad de un compuesto en un sistema de tampón acuoso. El ensayo de estabilidad de disolución estándar se lleva a cabo en tampón de fosfato 0,05 M a pH 7,4 (pH de plasma sanguíneo) a 37°C. Como los compuestos en el tubo GI se exponen a una variedad de pHs, se puede escoger cualquier pH relevante (como pH 2 para estimular el estado ácido del tubo GI en el siguiente experimento). Los compuestos se incubaron en disolución relevante a 37°C y se analizaron mediante HPLC inmediatamente tras la incubación y después de 1, 2 y 24 h. La velocidad de degradación (decaimiento en %) se calcula relacionando las áreas de los picos tras 1, 2 y 24 h con la inyección a tiempo cero.
- 20 El compuesto está disponible como 10 mM en DMSO (disolución 1). Se disuelven 2,5 µl de disolución 1 en 1 ml de acetonitrilo, conduciendo a la disolución. Los compuestos muy poco solubles pueden demandar otra etapa de dilución de la disolución 2 (1:5 y 1:10 respectivamente) en acetonitrilo. La disolución 2 se incuba a 37°C en un automuestreador de HPLC templado. Se transfirió 1 ml de tampón pH 2 a un vial de HPLC. Se añadieron 100 µl de disolución 2 a la disolución de tampón pH 2 y se mezclaron a conciencia. Inmediatamente después de mezclar, la disolución combinada se inyectó en el HPLC para dar la inyección a tiempo cero. Las inyecciones se repitieron después de 1, 2 y 24 h.
- 25 La velocidad de degradación (decaimiento en %) se calcula usando un software de HPLC Millennium y Excel respectivamente.

Número de Ejemplo	Hidrólisis a pH 2; Decaimiento en % después de 24 h
Ejemplo 01.1	< 10%
Ejemplo 01.2	< 10%
Ejemplo 01.3	< 10%
Ejemplo 01.4	< 10%
Ejemplo 01.5	< 10%
Ejemplo 01.6	< 10%
Ejemplo 01.7	< 10%
Ejemplo 01.8	< 10%
Ejemplo 01.9	< 10%
Ejemplo 01.10	< 10%
Ejemplo 01.11	< 10%
Ejemplo 01.12	< 10%
Ejemplo 01.13	< 10%
Ejemplo 01.14	< 10%
Ejemplo 01.15	< 10%
Ejemplo 01.16	< 10%
Ejemplo 01.17	< 10%
Ejemplo 01.18	< 10%

ES 2 539 265 T3

Número de Ejemplo	Hidrólisis a pH 2; Decaimiento en % después de 24 h
Ejemplo 01.19	< 10%
Ejemplo 01.20	< 10%
Ejemplo 01.21	< 10%
Ejemplo 01.22	< 10%
Ejemplo 01.23	< 10%
Ejemplo 01.24	< 10%
Ejemplo 01.25	< 10%
Ejemplo 01.26	< 10%
Ejemplo 01.27	< 10%
Ejemplo 01.28	< 10%
Ejemplo 01.29	< 10%
Ejemplo 02.1	< 10%
Ejemplo 02.2	< 10%
Ejemplo 02.3	< 10%
Ejemplo 02.4	< 10%
Ejemplo 02.5	< 10%
Ejemplo 02.6	< 10%
Ejemplo 02.7	< 10%
Ejemplo 02.8	< 10%
Ejemplo 02.9	< 10%
Ejemplo 02.10	< 10%
Ejemplo 02.11	< 10%
Ejemplo 02.12	< 10%
Ejemplo 02.13	< 10%
Ejemplo 02.14	< 10%
Ejemplo 02.15	< 10%
Ejemplo 02.16	< 10%
Ejemplo 02.17	< 10%
Ejemplo 02.18	< 10%
Ejemplo 02.19	< 10%
Ejemplo 02.20	< 10%
Ejemplo 02.21	< 10%
Ejemplo 02.22	< 10%
Ejemplo 02.23	< 10%

Número de Ejemplo	Hidrólisis a pH 2; Decaimiento en % después de 24 h
Ejemplo 02.24	< 10%
Ejemplo 03.1	< 10%
Ejemplo 04.1	< 10%
Ejemplo 05.1	< 10%
Ejemplo 06.1	< 10%
Ejemplo 06.2	< 10%
Ejemplo 06.3	< 10%
Ejemplo 06.4	< 10%
Ejemplo 06.5	< 10%
Ejemplo 07.1	< 10%
Ejemplo 08.1	< 10%

Comparación con compuestos especificados en Inhibición de MPS-1 en Ensayo de inhibición con 10 μ M de ATP del documento WO2011/063908:

Estructura	Nº	Inhibición de Mps-1; Ensayo con 10 μ M ATP; IC ₅₀ en nM
	1	$\leq 1,0$
	2	$\leq 1,0$
	3	$\leq 1,0$
	4	$\leq 1,0$
	5	$\leq 1,0$
	6	$\leq 1,0$
	7	1,1

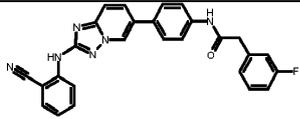
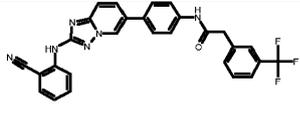
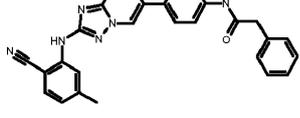
Estructura	Nº	Inhibición de Mps-1; Ensayo con 10 µM ATP; IC ₅₀ en nM
	8	1,4
	9	1,6
	10	2,1

Comparación con compuestos especificados en Inhibición de MPS-1 en Ensayo de inhibición con 2 mM de ATP del documento WO2011/063908:

Estructura	Nº	Inhibición de Mps-1; Ensayo con 2 mM ATP; IC ₅₀ en nM
	9	55

5 Comparación con compuestos especificados en Estabilidad hidrolítica del documento WO2011/063908:

Estructura	Nº	Hidrólisis a pH 2; Decaimiento en % después de 24 h
	1	≥ 90%
	2	≥ 20%
	3	≥ 70%
	4	≥ 70%
	5	≥ 70%
	6	≥ 90%

Estructura	Nº	Hidrólisis a pH 2; Decaimiento en % después de 24 h
	7	≥ 70%
	8	≥ 70%
	10	≥ 70%

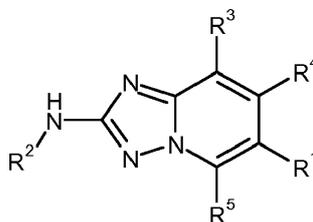
5 La concentración inhibitoria semimáxima (IC_{50}) de los compuestos más potentes especificados en el documento WO2011/063908, determinada en un ensayo de Mps-1 cinasa con una concentración de 10 μ M de ATP, fue menor que 2 nM (más potente que 2 nM). Sin embargo, todos estos compuestos muestran una IC_{50} mayor que 30 nM (menos potente que 30 nM) en un ensayo de Mps-1 cinasa con una concentración de 2 mM de ATP, o muestran una estabilidad hidrolítica baja a pH 2 con un decaimiento de más de 15% después de 24 h.

Los compuestos de la presente invención se caracterizan por

- una IC_{50} menor que 2 nM (más potente que 2 nM) en un ensayo de MPs-1 cinasa con una concentración de 10 μ M de ATP, y
- 10 - una IC_{50} menor que 30 nM (más potente que 30 nM) en un ensayo de MPs-1 cinasa con una concentración de 2 mM de ATP, y
- una estabilidad hidrolítica elevada, con menos de 10% de decaimiento después de 24 h a pH 2.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I):



(I)

en la que:

5 R¹ representa un grupo fenilo o piridilo

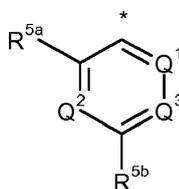
- el cual está sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:

R⁶-(alcoxi de C₁-C₆)-, R⁶-O-, -C(=O)R⁶, -C(=O)O-R⁶, -N(H)C(=O)R⁶, -N(H)C(=O)NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -C(=O)N(H)R⁶, -C(=O)NR⁶R⁷, R⁶-S-, R⁶-S(=O)₂-, -N(H)S(=O)₂R⁶, -S(=O)₂N(H)R⁶; y

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

halo-, hidroxi-, nitro-, alquilo de C₁-C₆-, alcoxi de C₁-C₆-, hidroxi-alquilo de C₁-C₆-, -N(H)C(=O)R⁸, -N(H)C(=O)NR⁸R⁷, -C(=O)N(H)R⁸, -N(H)S(=O)₂R⁸;

R² representa un grupo



15 en el que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

Q¹ representa un grupo seleccionado de: N, CH, C-(alquilo de C₁-C₆), C-(alcoxi de C₁-C₆), C-halo;

Q² representa un grupo seleccionado de: N, CH, CR^{5b};

Q³ representa un grupo seleccionado de: N, CH, CR^{5b};

20 R^{5a} representa un grupo seleccionado de:

halo-, nitro-, alquilo de C₁-C₆-, halo-alquilo de C₁-C₆-, alcoxi de C₁-C₆-, halo-alcoxi de C₁-C₆-, hidroxi-alquilo de C₁-C₆-, alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆-, halo-alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆-, R⁸-(alcoxi de C₁-C₆)-, R⁸-O-, -NR⁸R⁷, R⁸-S-, R⁸-S(=O)-, R⁸-S(=O)₂-, (cicloalquilo de C₃-C₆)-(CH₂)_n-O-;

R^{5b} representa un grupo seleccionado de:

25 halo-, hidroxi-, ciano-, nitro-, alquilo de C₁-C₆-, halo-alquilo de C₁-C₆-, alcoxi de C₁-C₆-, halo-alcoxi de C₁-C₆-, hidroxi-alquilo de C₁-C₆-, alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆-, halo-alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆-, R⁸-(alquilo de C₁-C₆)-, R⁸-(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_m-, R⁸-(alcoxi de C₁-C₆)-, R⁸-(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_p-O-, R⁸-(alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆)-, R⁸-(alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆)-O-, -O-(CH₂)_n-C(=O)NR⁸R⁷, R⁸-O-, -C(=O)R⁸, -C(=O)O-R⁸, -OC(=O)-R⁸, -N(H)C(=O)R⁸, -N(R⁷)C(=O)R⁸, -N(H)C(=O)NR⁸R⁷, -N(R⁷)C(=O)NR⁸R⁷, -NR⁸R⁷, -NR⁷R⁷, -C(=O)N(H)R⁸, -C(=O)NR⁸R⁷, R⁸-S-, R⁸-S(=O)-, R⁸-S(=O)₂-, -N(H)S(=O)R⁸, -N(R⁷)S(=O)R⁸, -S(=O)N(H)R⁸, -S(=O)NR⁸R⁷, -N(H)S(=O)₂R⁸, -N(R⁷)S(=O)₂R⁸, -S(=O)₂N(H)R⁸, -S(=O)₂NR⁸R⁷, -S(=O)(=NR⁸)R⁷, -S(=O)(=NR⁷)R⁸, -N=S(=O)(R³)R⁷;

30 R³ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxi-, amino-, ciano-, nitro-, alquilo de C₁-C₄-, halo-alquilo de C₁-C₄-, alcoxi de C₁-C₄-, halo-alcoxi de C₁-C₄-, hidroxi-alquilo de C₁-C₄-, alcoxi de C₁-

C₄-alquilo de C₁-C₄-, halo-alcoxi de C₁-C₄-alquilo de C₁-C₄-, alqueniilo de C₂-C₆-, alquinilo de C₂-C₆-, halo-alqueniilo de C₂-C₆-, halo-alquinilo de C₂-C₆-, cicloalquilo de C₃-C₆-, o halo-cicloalquilo de C₃-C₆- group;

5 R⁴ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo-, amino-, ciano-, nitro-, alquilo de C₁-C₄-, halo-alquilo de C₁-C₄-, alcoxi de C₁-C₄-, halo-alcoxi de C₁-C₄-, hidroxilo-alquilo de C₁-C₄-, alcoxi de C₁-C₄-alquilo de C₁-C₄-, halo-alcoxi de C₁-C₄-alquilo de C₁-C₄-, alqueniilo de C₂-C₆-, alquinilo de C₂-C₆-, halo-alqueniilo de C₂-C₆-, halo-alquinilo de C₂-C₆-, cicloalquilo de C₃-C₆-, o halo-cicloalquilo de C₃-C₆-;

R⁵ representa un átomo de hidrógeno;

10 R⁶ representa un grupo seleccionado de cicloalquilo de C₃-C₆-, heterociclilo de 3 a 10 miembros-, arilo-, heteroarilo-, -(CH₂)_q-(cicloalquilo de C₃-C₆), -(CH₂)_q-(heterociclilo de 3 a 10 miembros), -(CH₂)_q-arilo, o -(CH₂)_q-heteroarilo,

15 en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de: halo-, hidroxilo-, ciano-, nitro-, alquilo de C₁-C₆-, halo-alquilo de C₁-C₆-, alcoxi de C₁-C₆-, halo-alcoxi de C₁-C₆-, hidroxilo-alquilo de C₁-C₆-, alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆-, halo-alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆-, R⁸-(alquilo de C₁-C₆)-, R⁸-(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_m-, R⁸-(C₁-C₆-alcoxi)-, R⁸-(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_p-O-, R⁸-(alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆)-, R⁸-(alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆)-O-, arilo-, R⁸-O-, -C(=O)R⁸, -C(=O)O-R⁸, -OC(=O)-R⁸, -N(H)C(=O)R⁸, -N(R⁷)C(=O)R⁸, -N(H)C(=O)NR⁸R⁷, -N(R⁷)C(=O)NR⁸R⁷, -NR⁸R⁷, -C(=O)N(H)R⁸, -C(=O)NR⁸R⁷, R⁸-S-, R⁸-S(=O)-, R⁸-S(=O)₂-, -N(H)S(=O)R⁸, -N(R⁷)S(=O)R⁸, -S(=O)N(H)R⁸, -S(=O)NR⁸R⁷, -N(H)S(=O)₂R⁸, -N(R⁷)S(=O)₂R⁸, -S(=O)₂N(H)R⁸, -S(=O)₂NR⁸R⁷, -S(=O)(=NR⁸)R⁷, -S(=O)(=NR⁷)R⁸, -N=S(=O)(R⁸)R⁷;

20 R⁷ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C₁-C₆- o cicloalquilo de C₃-C₆-;

R⁸ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁-C₆- o cicloalquilo de C₃-C₆-, en el que dicho grupo alquilo de C₁-C₆- o cicloalquilo de C₃-C₆- está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:

25 halo-, hidroxilo-, -NHR⁷, -NR⁷R⁷, -N(alquilo de C₁-C₃)-C(=O)R⁷, -N(alquilo de C₁-C₃)-C(=O)OR⁷, alquilo de C₁-C₃-, R⁷-S(=O)₂-, alcoxi de C₁-C₃-, halo-alcoxi de C₁-C₃-;

n, m, p, representan, independientemente entre sí, un número entero de 0, 1, 2 ó 3;

y

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

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

2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que:

R¹ representa un grupo fenilo

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

35 R⁶-(alcoxi de C₁-C₆)-, R⁶-O-, -N(H)C(=O)R⁶, -N(H)C(=O)NR⁷, -C(=O)N(H)R⁶, -C(=O)NR⁶R⁷; y

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

halo-, alquilo de C₁-C₆-, alcoxi de C₁-C₆-, -N(H)C(=O)R⁸, -C(=O)N(H)R⁸;

40 R³ representa un átomo de hidrógeno, halo-, un grupo hidroxilo-, alquilo de C₁-C₄-, halo-alquilo de C₁-C₄-, o alcoxi de C₁-C₄-;

R⁴ representa un átomo de hidrógeno, halo-, un grupo alquilo de C₁-C₆-, halo-alquilo de C₁-C₆- o alcoxi de C₁-C₆-;

R^{5a} representa un grupo seleccionado de:

45 halo-, alquilo de C₁-C₆-, alcoxi de C₁-C₆-, halo-alcoxi de C₁-C₆-, hidroxilo-alquilo de C₁-C₆-, alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆-, halo-alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆-, R⁸-(alcoxi de C₁-C₆)-, R⁸-O-, R⁸-S-, R⁸-S(=O)₂-, (cicloalquilo de C₃-C₆)-(CH₂)_n-O-;

R^{5b} representa un grupo seleccionado de:

halo-, ciano-, nitro-, alquilo de C₁-C₆-, halo-alquilo de C₁-C₆-, alcoxi de C₁-C₆-, halo-alcoxi de C₁-C₆-, R⁸-O-, -C(=O)R⁸, -C(=O)O-R⁸, -N(H)C(=O)R⁸, -N(R⁷)C(=O)R⁸, -NR⁸R⁷, -NR⁷R⁸, -C(=O)N(H)R⁸, -C(=O)NR⁸R⁷, R⁸-S(=O)-, R⁸-S(=O)₂-, -S(=O)(=NR⁷)R⁸;

Q¹ representa un grupo seleccionado de: CH, C-(alquilo de C₁-C₆), C-(alcoxi de C₁-C₆), C-halo;

5 Q² representa un grupo seleccionado de: N, CH, C-R^{5c};

en el que R^{5c} se selecciona del grupo que consiste en:

halo-, ciano-, alquilo de C₁-C₆-, alcoxi de C₁-C₆-, -N(H)C(=O)R⁷, -N(R⁷)C(=O)R⁷, -C(=O)N(H)R⁸, -C(=O)NR⁸R⁷, R⁸-S(=O)-, R⁸-S(=O)₂-, -S(=O)(=NR⁷)R⁸;

10 Q³ representa un grupo seleccionado de: N, CH, C-R^{5c}, en el que R^{5c} se selecciona del grupo que consiste en: halo-, ciano-, alquilo de C₁-C₆-, alcoxi de C₁-C₆-, -N(H)C(=O)R⁷, -N(R⁷)C(=O)R⁷, -C(=O)N(H)R⁸, -C(=O)NR⁸R⁷, R⁸-S(=O)-, R⁸-S(=O)₂-, -S(=O)(=NR⁷)R⁸;

R⁶ representa un grupo seleccionado de: cicloalquilo de C₃-C₆-, heterociclilo de 3 a 10 miembros-, arilo-, heteroarilo-, -(CH₂)_q-(cicloalquilo de C₃-C₆), -(CH₂)_q-(heterociclilo de 3 a 10 miembros), -(CH₂)_q-arilo, o -(CH₂)_q-heteroarilo;

15 en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:

halo-, hidroxilo-, ciano-, nitro-, alquilo de C₁-C₆-, halo-alquilo de C₁-C₆-, alcoxi de C₁-C₆-, halo-alcoxi de C₁-C₆-, hidroxilo-alquilo de C₁-C₆-, alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆-, halo-alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆-;

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

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

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

3. El compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que:

R¹ representa un grupo fenilo

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

-N(H)C(=O)R⁶, -C(=O)N(H)R⁶; y

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

30 halo-, alquilo de C₁-C₆-, alcoxi de C₁-C₆-;

R³ y R⁴ representan un átomo de hidrógeno;

Q¹ representa CH;

Q² representa CH;

Q³ representa CH o N;

35 R^{5a} representa un grupo seleccionado de:

halo-, alquilo de C₁-C₆-, alcoxi de C₁-C₆-, halo-alcoxi de C₁-C₆-, (cicloalquilo de C₃-C₆)-(CH₂)_n-O-;

R^{5b} representa un grupo seleccionado de:

halo-, ciano-, alcoxi de C₁-C₆-, -N(H)C(=O)R⁸, -N(R⁷)C(=O)R⁸, -C(=O)N(H)R⁸, -C(=O)NR⁸R⁷, R⁸-S(=O)-, R⁸-S(=O)₂-, -S(=O)(=NR⁷)R⁸;

40 R⁶ representa un grupo seleccionado de:

-(CH₂)_q-(cicloalquilo de C₃-C₆) o -(CH₂)_q-arilo;

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

halo-, hidroxio-, ciano-, nitro-, alquilo de C₁-C₆-, halo-alquilo de C₁-C₆-, alcoxi de C₁-C₆-, halo-alcoxi de C₁-C₆-, hidroxio-alquilo de C₁-C₆-, alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆-, halo-alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆-;

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

q representa un número entero de 1 ó 2;

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

4. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 ó 3, en el que:

R⁶ representa un grupo seleccionado de:

-CH₂-(cicloalquilo de C₃-C₆) o -CH₂-arilo;

10 en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:

halo-, alquilo de C₁-C₆-, halo-alquilo de C₁-C₆-, halo-alcoxi de C₁-C₆-;

n representa un número entero de 0 ó 1;

q representa un número entero de 1;

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

5. El compuesto según la reivindicación 1, el cual se selecciona del grupo que consiste en:

N,N-dietil-4-[[6-(4-[[4-fluorofenil]acetil]amino)fenil][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino]-3-metoxibenzamida,

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

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

N-etil-4-[[6-(4-[[4-fluorofenil]acetil]amino)fenil][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino]-3-metoxibenzamida,

N-terc-butil-4-[[6-(4-[[4-fluorofenil]acetil]amino)fenil][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino]-3-metoxibenzamida,

4-[[6-(4-[[4-fluorofenil]acetil]amino)fenil][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino]-*N*-(2-hidroxietil)-3-metoxibenzamida,

N-(2-etoxietil)-4-[[6-(4-[[4-fluorofenil]acetil]amino)fenil][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino]-3-metoxibenzamida,

25 3-etoxi-4-[[6-(4-[[4-fluorofenil]acetil]amino)fenil][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino]-*N*-(2-hidroxietil)benzamida,

3-etoxi-4-[[6-(4-[[4-fluorofenil]acetil]amino)fenil][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino]-*N*-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)benzamida,

3-etoxi-*N,N*-dietil-4-[[6-(4-[[4-fluorofenil]acetil]amino)fenil][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino]benzamida,

30 4-[[6-(4-[[4-fluorofenil]acetil]amino)fenil][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]-amino]-*N*-(2-hidroxietil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida,

4-[[6-(4-[[4-fluorofenil]acetil]amino)fenil][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino]-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-metoxibenzamida,

4-[[6-(4-[[4-fluorofenil]acetil]amino)fenil][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino]-*N*-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-3-metoxibenzamida,

35 *N*-{2-[acetil(metil)amino]etil}-4-[[6-(4-[[4-fluorofenil]acetil]amino)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino]-3-metoxi-*N*-metilbenzamida,

2-(4-fluorofenil)-*N*-[4-(2-[[2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]amino][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il]fenil]acetamida,

3-etoxi-*N*-etil-4-[[6-(4-[[4-fluorofenil]acetil]amino)fenil][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino]benzamida,

40 3-etoxi-4-[[6-(4-[[4-fluorofenil]acetil]amino)fenil][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino]-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)benzamida,

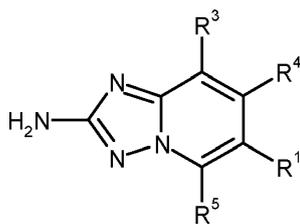
- 3-etoxi-*N*-etil-4-[[6-(4-[[4-fluorofenil]acetil]amino)fenil][1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino]-*N*-(2-metoxietil)benzamida,
- 3-etoxi-4-[[6-(4-[[4-fluorofenil]acetil]amino)fenil][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino]-*N*-(2-hidroxietil)-*N*-metilbenzamida,
- 5 4-[[6-(4-[[4-fluorofenil]acetil]amino)fenil][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]-amino]-3-metoxi-*N*-metil-*N*-[2-(metilamino)etil]benzamida,
- N*-*terc*-butil-4-[[6-(4-[[4-fluorofenil]acetil]amino)fenil][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino]-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida,
- 10 *N,N*-dietil-4-[[6-(4-[[4-fluorofenil]acetil]amino)fenil][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino]-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida,
- N,N*-dietil-4-[[6-(4-[[4-fluorofenil]acetil]amino)fenil][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino]-3-propoxibenzamida,
- 3-(ciclopropilmetoxi)-*N,N*-dietil-4-[[6-(4-[[4-fluorofenil]acetil]amino)fenil][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino]benzamida,
- N,N*-dietil-4-[[6-(4-[[4-fluorofenil]acetil]amino)fenil][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino]-3-isopropoxibenzamida,
- 15 *N,N*-dietil-4-[[6-(4-[[4-fluorofenil]acetil]amino)fenil][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino]-3-(2-metoxietoxi)benzamida,
- 4-[[6-(4-[[4-fluorofenil]acetil]amino)fenil][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]-amino]-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida,
- 3-etoxi-4-[[6-(4-[[4-fluorofenil]acetil]amino)fenil][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino]-*N*-[2-(metilsulfonil)etil]benzamida,
- 20 4-[[6-(4-[[4-fluorofenil]acetil]amino)fenil][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino]-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida,
- 4-[[6-(4-[[4-fluorofenil]acetil]amino)fenil][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino]-3-metoxi-*N*-metilbenzamida,
- 4-[[6-(4-[[4-fluorobencil]carbamoil]fenil][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)-amino]-*N*-(2-hidroxietil)-3-metoxibenzamida,
- 3-etoxi-4-[[6-(4-[[4-fluorobencil]carbamoil]fenil][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-*N*-(2-hidroxietil)benzamida,
- 25 3-etoxi-4-[[6-(4-[[4-fluorobencil]carbamoil]fenil][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-*N*-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)benzamida,
- 4-[[6-(4-[[4-fluorobencil]carbamoil]fenil][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)-amino]-*N*-(2-hidroxietil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida,
- 4-[[6-(4-[[4-fluorobencil]carbamoil]fenil][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)-amino]-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-metoxibenzamida,
- 30 *N*-(4-fluorobencil)-4-(2-[[2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]amino][1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)benzamida,
- 3-etoxi-4-[[6-(4-[[4-fluorobencil]carbamoil]fenil][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)benzamida,
- 4-[[6-(4-[[4-fluorobencil]carbamoil]fenil][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)-amino]-*N*-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-3-metoxibenzamida,
- 35 *N*-[2-[acetil(metil)amino]etil]-4-[[6-(4-[[4-fluorobencil]carbamoil]fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-3-metoxi-*N*-metilbenzamida,
- N*-(2-etoxietil)-4-[[6-(4-[[4-fluorobencil]carbamoil]fenil][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-3-metoxibenzamida,
- 4-[[6-(4-[[4-fluorobencil]carbamoil]fenil][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)-amino]-3-metoxi-*N*-metil-*N*-[2-(metilamino)etil]benzamida,
- 40 3-etoxi-4-[[6-(4-[[4-fluorobencil]carbamoil]fenil][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-*N*-(2-hidroxietil)-*N*-metilbenzamida,
- 4-[[6-(4-[[4-fluorobencil]carbamoil]fenil][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)-amino]-3-metoxi-*N*-metilbenzamida,
- N*-*terc*-butil-4-[[6-(4-[[4-fluorobencil]carbamoil]fenil][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-3-metoxibenzamida,

- 4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amino]-3-metoxi-*N*-[2-(metilsulfonil)etil]benzamida,
- 4-{2-[(2,4-dimetoxifenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-*N*-(4-fluoro-bencil)benzamida,
- 5 4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amino]-3-metoxi-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida,
- 4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amino]-*N*-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida,
- 3-etoxi-4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino]-*N*-[2-(metilsulfonil)etil]benzamida,
- 10 *N*-etil-4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino]-3-metoxibenzamida,
N-*terc*-butil-3-etoxi-4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino]benzamida,
- 4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amino]-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida,
- 15 4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amino]-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida,
- 4-(2-{[4-(dimetilamino)-2-metilfenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-*N*-(4-fluorobencil)benzamida,
- 2-fluoro-*N*-(4-fluorobencil)-4-[2-({4-[(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)carbamoil]-2-metoxifenil}amino)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il]benzamida,
- 20 *N*-(4-fluorobencil)-4-[2-({4-[(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)carbamoil]-2-metoxifenil}amino)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il]-2-metilbenzamida,
- 2-cloro-*N*-(4-fluorobencil)-4-[2-({4-[(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)carbamoil]-2-metoxifenil}amino)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il]benzamida,
- 4-[(6-{4-[(ciclopropilmetil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amino]-3-etoxi-*N*-etilbenzamida,
- 25 4-[(6-{4-[(ciclopropilmetil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amino]-3-etoxi-*N*-etil-*N*-(2-metoxietil)benzamida,
- 4-[(6-{4-[(ciclopropilmetil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amino]-3-etoxi-*N*-(2-hidroxi-etil)benzamida,
- 4-[(6-{4-[(ciclopropilmetil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino]-*N*-(2-hidroxi-etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida,
- 30 4-[(6-{4-[(ciclopropilmetil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amino]-*N*-etil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida,
- N*-etil-4-[(6-{4-[(3-fluorobencil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino]-3-metoxibenzamida,
- N*-(4-fluorobencil)-4-[2-({4-[(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)carbamoil]-2-metoxifenil}amino)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il]-2-metoxibenzamida,
- 35 4-[(6-{4-[(4-fluorofenil)acetil]amino}fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amino]-3-metoxi-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida,
- N*-[4-(2-{{2-etoxi-4-(metilsulfonil)fenil}amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)acetamida,
- N*-[4-(2-{{2-etoxi-4-(etilsulfonil)fenil}amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)acetamida,
- 2-(4-fluorofenil)-*N*-[4-(2-{{4-(metilsulfonil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil}amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)fenil]acetamida,
- 40 *N*-[4-(2-{{2-(difluorometoxi)-4-(metilsulfonil)fenil}amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)acetamida,
N-[4-(2-{{2-(difluorometoxi)-4-(etilsulfonil)fenil}amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)acetamida,
N-[4-(2-{{2-(ciclopropiloxi)-4-(metilsulfonil)fenil}amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)acetamida,
4-(2-{{2-etoxi-4-(metilsulfonil)fenil}amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-*N*-(4-fluorobencil)benzamida,

- 4-(2-{{2-etoxi-4-(etilsulfonil)fenil}amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(4-fluorobencil)benzamida,
 N-(4-fluorobencil)-4-(2-{{4-(metilsulfonil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil}amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)benzamida,
 4-(2-{{2-(difluorometoxi)-4-(metilsulfonil)fenil}amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(4-fluorobencil)benzamida,
 4-(2-{{2-(ciclopropiloxi)-4-(metilsulfonil)fenil}amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(4-fluorobencil)benzamida,
 5 N-(4-fluorobencil)-2-metil-4-(2-{{4-(metilsulfonil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenil}amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)benzamida,
 N-(4-fluorobencil)-2-metoxi-4-(2-{{2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil}amino}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)benzamida,
 2-(2,4-difluorofenil)-N-[4-(2-{{2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil}amino}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)fenil]acetamida,
 N-(2,4-difluorobencil)-4-(2-{{2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil}amino}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)benzamida,
 10 4-{{6-(4-{{(4-fluorofenil)acetil}amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}amino}-3-metoxi-N-(2-metoxietil)benzamida,
 4-{{6-(4-{{(4-fluorofenil)acetil}amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}amino}-3-metoxi-N,N-dimetilbenzamida,
 4-{{6-(4-{{(4-fluorofenil)acetil}amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}amino}-3-metoxi-N-[2-(metilsulfonil)etil]-benzamida,
 4-{{6-(4-{{(4-fluorofenil)acetil}amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}amino}-3-metoxibenzamida,
 15 N-(2-fluoroetil)-4-{{6-(4-{{(4-fluorofenil)acetil}amino}fenil)[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-il}amino}-3-metoxibenzamida,
 N-etil-4-{{6-(4-{{(4-fluorofenil)acetil}amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}amino}-3-metoxi-N-metilbenzamida,
 N-(2,2-difluoroetil)-4-{{6-(4-{{(4-fluorofenil)acetil}amino}fenil)[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-il}amino}-3-metoxibenzamida,
 20 N-[2-(dimetilamino)etil]-4-{{6-(4-{{(4-fluorofenil)acetil}amino}fenil)[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-il}amino}-3-metoxi-N-metilbenzamida,
 4-{{6-(4-{{(4-fluorofenil)acetil}amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amino}-3-metoxi-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida,
 N-[2-(dimetilamino)etil]-4-{{6-(4-{{(4-fluorofenil)acetil}amino}fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}amino}-3-metoxibenzamida,
 25 4-{{6-(4-{{(4-fluorofenil)acetil}amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}amino}-N-(3-fluoropropil)-3-metoxibenzamida,
 N-[4-(2-{{5-fluoro-2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil}amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)acetamida,
 2-(4-fluorofenil)-N-[4-(2-{{2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil}amino}[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-6-il)fenil]acetamida,
 N-[4-(2-{{5-fluoro-2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil}amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)acetamida,
 N-[4-(2-{{4-(terc-butilsulfamoil)-2-metoxifenil}amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)acetamida,
 30 2-(4-fluorofenil)-N-[4-(2-{{4-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-metoxifenil}amino}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)fenil]acetamida,
 N-(4-{2-{{(2,4-dimetoxifenil)amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}fenil)-2-(4-fluorofenil)acetamida,
 3-etoxi-N-etil-4-{{6-(4-{{(4-fluorofenil)acetil}amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}amino}-N-metilbenzamida,
 N-[2-(dimetilamino)etil]-3-etoxi-4-{{6-(4-{{(4-fluorofenil)acetil}amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}amino}benzamida,
 35 4-{{6-(4-{{(4-fluorofenil)acetil}amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amino}-N-[2-(metilsulfonil)etil]-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida,
 4-{{6-(4-{{(4-fluorofenil)acetil}amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}amino}-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida,
 40 N-[2-(dimetilamino)etil]-4-{{6-(4-{{(4-fluorofenil)acetil}amino}fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}amino}-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida,

- 2-(4-fluorofenil)-*N*-[4-(2-[[4-(metilsulfinil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-amino][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)fenil]acetamida,
- 4-[[6-(4-[[4-(4-fluorofenil)acetil]amino]fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino]-3-(trifluorometoxi)benzamida,
- 5 *N*-[4-(2-[[2-(difluorometoxi)-4-(propan-2-ilsulfonyl)fenil]amino][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)acetamida,
- N*-[4-(2-[[2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil]amino][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)acetamida,
- 4-[[6-(4-[[4-(4-fluorofenil)acetil]amino]fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino]-3-metilbenzamida,
- 4-[[6-(4-[[4-(4-fluorofenil)acetil]amino]fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino]-3-metil-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida,
- 10 *N*-(2-fluoroetil)-4-[[6-(4-[[4-(4-fluorofenil)acetil]amino]fenil)[1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino]-3-metilbenzamida,
- 4-[[6-(4-[[4-(4-fluorofenil)acetil]amino]fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino]-*N,N*,3-trimetilbenzamida,
- 2-(4-fluorofenil)-*N*-[4-(2-[[2-metil-4-(metilsulfonyl)fenil]amino][1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)fenil]acetamida,
- 2-(4-fluorofenil)-*N*-[4-(2-[[2-metil-4-(metilsulfinil)fenil]amino][1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)fenil]acetamida,
- 2-(4-fluorofenil)-*N*-[4-(2-[[2-metil-4-(metilsulfonyl)amino]fenil]amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il]fenil]acetamida,
- 15 2-(4-fluorofenil)-*N*-(4-{2-[[4-metoxi-2-metilfenil]amino][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il]fenil)acetamida,
- N*-[4-(2-[[4-(dimetilamino)-2-metilfenil]amino][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)acetamida,
- N*-etil-5-[[6-(4-[[4-(4-fluorofenil)acetil]amino]fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino]-4-metilpiridin-2-carboxamida,
- 5-[[6-(4-[[4-(4-fluorofenil)acetil]amino]fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino]-4-metil-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-carboxamida,
- 20 *N*-[4-(2-[[2-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]amino][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)acetamida,
- 2-(4-fluoro-3-metilfenil)-*N*-[4-(2-[[2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil]-amino][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)fenil]acetamida,
- 2-(4-clorofenil)-*N*-[4-(2-[[2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil]amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)fenil]acetamida,
- N*-[4-(2-[[2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil]amino][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)fenil]-2-fenilacetamida,
- 4-[[6-(4-[[4-(4-fluorobencil)carbamoil]fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]-amino]-3-metoxibenzamida,
- 25 4-[[6-(4-[[4-(4-fluorobencil)carbamoil]fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]-amino]-3-metoxi-*N*-(2-metoxietil)benzamida,
- 4-[[6-(4-[[4-(4-fluorobencil)carbamoil]fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]-amino]-*N*-(2-fluoroetil)-3-metoxibenzamida,
- 4-[[6-(4-[[4-(4-fluorobencil)carbamoil]fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]-amino]-3-metoxi-*N,N*-dimetilbenzamida,
- N*-(2,2-difluoroetil)-4-[[6-(4-[[4-(4-fluorobencil)carbamoil]fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino]-3-metoxibenzamida,
- 30 *N*-[2-(dimetilamino)etil]-4-[[6-(4-[[4-(4-fluorobencil)carbamoil]fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino]-3-metoxibenzamida,
- N*-[2-(dimetilamino)etil]-4-[[6-(4-[[4-(4-fluorobencil)carbamoil]fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino]-3-metoxi-*N*-metilbenzamida,
- 4-[[6-(4-[[4-(4-fluorobencil)carbamoil]fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]-amino]-*N*-(3-fluoropropil)-3-metoxibenzamida,
- N*-(4-fluorobencil)-4-(2-[[2-metoxi-4-(metilsulfinil)fenil]amino][1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)benzamida,
- 35 4-(2-[[4-(*tert*-butilsulfamoil)-2-metoxifenil]amino][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]-piridin-6-il)-*N*-(4-fluorobencil)benzamida,
- N*-(4-fluorobencil)-4-(2-[[4-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-metoxifenil]amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)benzamida,
- N*-[2-(dimetilamino)etil]-3-etoxi-4-[[6-(4-[[4-(4-fluorobencil)carbamoil]-fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino]benzamida,
- 3-etoxi-*N*-etil-4-[[6-(4-[[4-(4-fluorobencil)carbamoil]fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino]-*N*-metilbenzamida,
- 40 3-etoxi-4-[[6-(4-[[4-(4-fluorobencil)carbamoil]fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino]-*N*-(2-fluoroetil)benzamida,

- N*-[2-(dimetilamino)etil]-4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoil]fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida,
- 4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)-amino]-*N*-(2-fluoroetil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida,
- 5 4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)-amino]-3-(trifluorometoxi)benzamida,
- 4-(2-{[2-(difluorometoxi)-4-(etilsulfonil)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-*N*-(4-fluorobencil)benzamida,
- 4-(2-{[2-(difluorometoxi)-4-(propan-2-ilsulfonil)fenil]amino}[1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-*N*-(4-fluorobencil)benzamida,
- 4-(2-{[2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-*N*-(4-fluorobencil)benzamida,
- 10 *N*-etil-4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)amino]-3-metilbenzamida,
- 4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)-amino]-3-metilbenzamida,
- 4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)-amino]-3-metil-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida,
- 4-[(6-{4-[(4-fluorobencil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)-amino]-*N*-(2-fluoroetil)-3-metilbenzamida,
- N*-(4-fluorobencil)-4-(2-{[2-metil-4-(metilsulfonil)fenil]amino}[1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)benzamida,
- 15 *N*-(4-fluorobencil)-4-(2-{[2-metil-4-(metilsulfonil)fenil]amino}[1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)benzamida,
- N*-(4-fluorobencil)-4-[2-({[2-metil-4-(metilsulfonil)amino]fenil]amino}[1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)]benzamida,
- N*-(4-fluorobencil)-4-{2-[(4-metoxi-2-metilfenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il]enzamide,
- 4-[(6-{4-[(4-clorobencil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)-amino]-3-metoxi-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)-benzamida,
- 20 *N*-(4-clorobencil)-4-(2-{[2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]amino}[1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)benzamida,
- N*-(4-clorobencil)-4-(2-{[2-metil-4-(metilsulfonil)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)benzamida,
- N*-(4-clorobencil)-4-(2-{[2-metil-4-(metilsulfonil)fenil]amino}[1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)benzamida,
- 4-(2-{[2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-*N*-(4-metilbencil)benzamida,
- N*-(4-metilbencil)-4-(2-{[2-metil-4-(metilsulfonil)fenil]amino}[1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)benzamida,
- 25 *N*-(4-metilbencil)-4-(2-{[2-metil-4-(metilsulfonil)fenil]amino}[1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)benzamida,
- 4-[(6-{4-[(2,4-difluorobencil)carbamoil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)-amino]-3-metoxi-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida,
- N*-(2,4-difluorobencil)-2-metil-4-(2-{[4-(metilsulfonil)-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)benzamida,
- 30 *N*-(4-fluorobencil)-4-(2-{[4-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-metoxifenil]amino}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-2-metoxibenzamida,
- 2-(4-fluorofenil)-*N*-[4-(2-{[2-metoxi-4-(*S*-metilsulfonimidoil)fenil]amino}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)fenil]acetamida,
- N*-(4-fluorobencil)-4-(2-{[2-metoxi-4-(*S*-metilsulfonimidoil)fenil]amino}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)benzamida,
- 2-(4-fluorofenil)-*N*-[4-(2-{[4-(hidroximetil)-2-metoxifenil]amino}[1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)fenil]acetamida,
- 35 y
- N*-(4-fluorobencil)-4-(2-{[4-(hidroximetil)-2-metoxifenil]amino}[1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)benzamida,
- o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.
6. Un método para preparar un compuesto de fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, método en el que se deja reaccionar un compuesto intermedio de fórmula general (5):
- 40

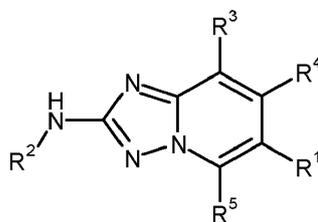


(5)

en la que R^1 , R^3 , R^4 , y R^5 son como se definen para los compuestos de fórmula general (I) en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, con un haluro de arilo de fórmula general (5a):



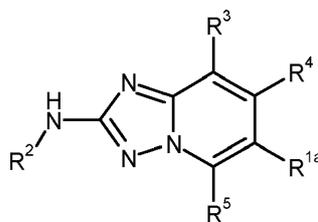
- 5 en la que R^2 es como se define para los compuestos de fórmula general (I), en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, e Y representa un átomo de halógeno, tal como un átomo de halógeno o un grupo trifluorometilsulfonilo o nonafluorobutilsulfonilo por ejemplo, proporcionando así un compuesto de fórmula general (I):



(I)

- 10 en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , y R^5 son como se definen para los compuestos de fórmula general (I) en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

7. Un método para preparar un compuesto de fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, método en el que se deja reaccionar un compuesto intermedio de fórmula general (7):



(7)

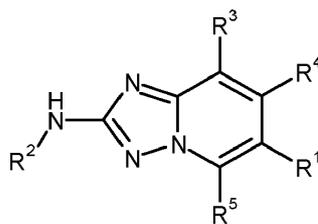
- 15 en la que R^2 , R^3 , R^4 , y R^5 son como se definen para los compuestos de fórmula general (I), en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, y R^{1a} en un grupo arilo al que está unido un sustituyente $-NH_2$,

con un compuesto de fórmula general:



- 20 en la que R^{1b} es $-C(=O)R^6$, $-C(=O)NR^6R^7$, $-S(=O)R^6$, o $-S(=O)_2R^6$, y X es un grupo funcional adecuado por medio del cual se puede acoplar el R^{1b} del compuesto $R^{1b}-X$ (7a), vía una reacción de acoplamiento, tal como por ejemplo una reacción de acoplamiento de amida, sobre el sustituyente $-NH_2$ unido al grupo arilo R^{1a} del compuesto (7), sustituyendo de ese modo dicho X con dicho R^{1a} ,

proporcionando así un compuesto de fórmula general (I):



(I)

en la que R¹, R², R³, R⁴, y R⁵ son como se definen para los compuestos de fórmula general (I) en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

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

9. Un compuesto para uso según la reivindicación 8, en el que dicha enfermedad es una enfermedad de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular descontrolado, una respuesta celular inmune inapropiada, o una respuesta inflamatoria celular inapropiada, particularmente en la que el crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular descontrolado, respuesta celular inmune inapropiada, o respuesta inflamatoria celular inapropiada, está mediada por Mps-1, más particularmente en la que la enfermedad de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular descontrolado, respuesta celular inmune inapropiada, o respuesta inflamatoria celular inapropiada es un tumor hematológico, un tumor sólido y/o metástasis de los mismos, por ejemplo leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello, incluyendo tumores del cerebro y metástasis del cerebro, tumores del tórax, incluyendo tumores de pulmón macrocíticos y microcíticos, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores de mamaros y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos, incluyendo tumores renales, de vejiga y de próstata, tumores de la piel y sarcomas, y/o metástasis de los mismos.

10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de los mismos, y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

11. Una combinación farmacéutica que comprende:

- uno o más compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una mezcla de los mismos;

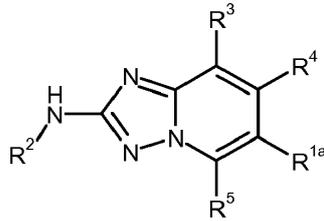
y

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

12. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de los mismos, para la preparación de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de una enfermedad.

13. Uso según la reivindicación 12, en el que dicha enfermedad es una enfermedad de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular descontrolado, una respuesta celular inmune inapropiada, o una respuesta inflamatoria celular inapropiada, particularmente en la que el crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular descontrolado, respuesta celular inmune inapropiada, o respuesta inflamatoria celular inapropiada, está mediada por Mps-1, más particularmente en la que la enfermedad de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular descontrolado, respuesta celular inmune inapropiada, o respuesta inflamatoria celular inapropiada es un tumor hematológico, un tumor sólido y/o metástasis de los mismos, por ejemplo leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello, incluyendo tumores del cerebro y metástasis del cerebro, tumores del tórax, incluyendo tumores de pulmón macrocíticos y microcíticos, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores de mamaros y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos, incluyendo tumores renales, de vejiga y de próstata, tumores de la piel y sarcomas, y/o metástasis de los mismos.

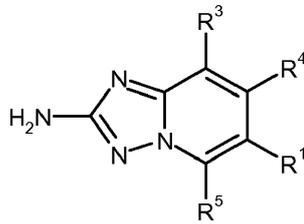
14. Un compuesto de fórmula general (7):



(7)

en la que R², R³, R⁴, y R⁵ son como se definen para los compuestos de fórmula general (I) en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, y R^{1a} es un grupo arilo al que está unido un sustituyente -NH₂.

5 15. Uso de un compuesto de fórmula general (5)



(5)

en la que R¹, R³, R⁴, y R⁵ son como se definen para los compuestos de fórmula general (I) en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5;

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

10 16. Uso de un compuesto de fórmula general (7) según la reivindicación 14, para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.