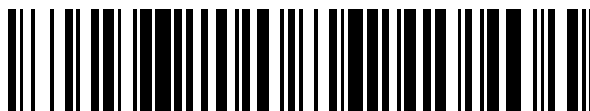


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 556 353**

51 Int. Cl.:

C07D 403/14 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.02.2009** **E 09712601 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.10.2015** **EP 2260031**

54 Título: **Compuestos que son inhibidores de las ERK**

30 Prioridad:

21.02.2008 US 30407 P

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

15.01.2016

73 Titular/es:

MERCK SHARP & DOHME CORP. (100.0%)
126 East Lincoln Avenue
Rahway, NJ 07065-0907, US

72 Inventor/es:

COOPER, ALAN B.;
NAN, YANG;
DENG, YONGQI;
SHIPPS, GERALD W., JR.;
SHIH, NENG-YANG;
ZHU, HUGH Y.;
KELLY, JOSEPH M.;
GUDIPATI, SUBRAHMANYAM;
DOLL, RONALD J.;
PATEL, MEHUL F.;
DESAI, JAGDISH A.;
WANG, JAMES J-S;
PALIWAL, SUNIL;
TSUI, HON-CHUNG;
BOGA, SOBHANA BABU;
ALHASSAN, ABDUL-BASIT;
GAO, XIAOLEI;
ZHU, LIANG y
YAO, XIN

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 556 353 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

Compuestos que son inhibidores de las ERK

5 **Antecedentes**

Los procesos involucrados en el crecimiento, la progresión y la metástasis tumorales están mediados por vías de señalización que se activan en las células cancerosas. La vía ERK desempeña un papel central en la regulación del crecimiento de las células de mamíferos mediante la retransmisión de señales extracelulares de los receptores tirosina-cinasa de la superficie celular unidos a ligando tales como la familia erbB, el receptor tirosina-cinasa PDGF, el FGF y el VEGF. La activación de la vía ERK es a través de una cascada de acontecimientos de fosforilación que comienza con la activación de la Ras. La activación de la Ras conduce al reclutamiento y activación de la Raf, una serina-treonina-cinasa. La Raf activada después fosforila y activa la MEK1/2, que después fosforila y activa la ERK1/2. Cuando se activa, la ERK1/2 fosforila varias dianas corriente abajo implicadas en una multitud de acontecimientos celulares que incluyen los cambios en el citoesqueleto y la activación transcripcional. La vía ERK/MAPK es una de las más importantes para la proliferación celular y se cree que la vía ERK/MAPK se activa con frecuencia en muchos tumores. Los genes Ras, que están corriente arriba de la ERK1/2, están mutados en varios tipos de cáncer, incluyendo los tumores colorrectales, mamaros, pancreáticos y los melanomas. La alta actividad de la Ras se acompaña de la actividad elevada de las ERK en muchos tumores humanos. Además, las mutaciones de la BRAF, una serina-treonina-cinasa de la familia Raf, están asociadas a un aumento de la actividad cinasa. Se han identificado mutaciones en la BRAF en melanomas (60 %), cánceres de tiroides (más del 40 %) y cánceres colorrectales. Estas observaciones indican que la vía de señalización de la ERK1/2 es una vía atractiva para las terapias contra el cáncer en un amplio espectro de tumores humanos.

Por tanto, pequeñas moléculas (es decir, compuestos) que inhiban la actividad ERK (es decir, la actividad de la ERK1 y la ERK2), serían una contribución bienvenida a la técnica, pequeñas moléculas que serían útiles para el tratamiento de un amplio espectro de cánceres, tales como, por ejemplo, el melanoma, el cáncer pancreático, el cáncer tiroideo, el cáncer colorrectal, el cáncer de pulmón, el cáncer de mama y el cáncer ovárico. Una contribución de este tipo es proporcionada por la presente invención.

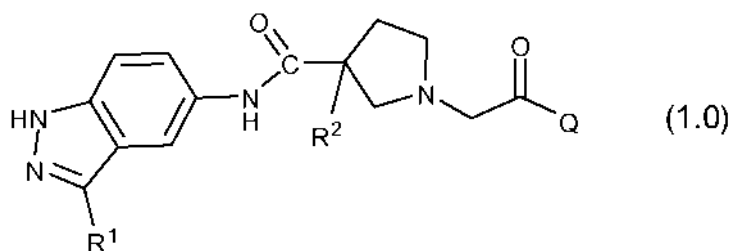
El documento WO 2007/070398 desvela derivados de pirrolidina como inhibidores de las ERK.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona compuestos que inhiben la actividad de la ERK1 y/o la actividad de la ERK2.

Los compuestos de la presente invención también inhiben la fosforilación de la ERK1 y la ERK2.

Por tanto, la presente invención proporciona compuestos que son inhibidores de las ERK (es decir, inhibidores de la ERK1 y/o inhibidores de la ERK2), dichos compuestos siendo de fórmula 1.0:



o las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde: Q es un tetrahidropiridinilo (por ejemplo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo) o un tetrahidropiridinilo sustituido (por ejemplo, un 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo sustituido); y R¹ y R² son como se definen a continuación.

La presente invención proporciona compuestos de fórmula 1.0.

La presente invención proporciona compuestos de fórmula 1.0 en forma pura o aislada.

La presente invención proporciona sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula 1.0.

La presente invención proporciona solvatos de los compuestos de fórmula 1.0.

La presente invención proporciona compuestos de fórmula 1.0 en donde desde uno hasta el número total de hidrógenos son deuterio.

La presente invención proporciona compuestos de fórmula 1.0 en donde al menos un H es deuterio.

La presente invención proporciona compuestos de fórmula 1.0 en donde de 1 a 5 H son deuterio.

5 La presente invención proporciona compuestos de fórmula 1.0 en donde un H es deuterio.

La presente invención proporciona los compuestos A1 a A16 y A18 a A48.

10 La presente invención proporciona los compuestos A1 a A16 y A18 a A30.

La presente invención proporciona los compuestos A1 a A16 y A18 a A26.

La presente invención proporciona los compuestos A31 a A48.

15 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula 1.0 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula 1.0 y una cantidad eficaz de al menos otro principio farmacéuticamente activo (tal como, por ejemplo, un agente quimioterápico) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también proporciona al menos un compuesto de fórmula 1.0 para su uso en la inhibición de las ERK (es decir, la inhibición de la actividad de las ERK).

25 La presente invención también proporciona al menos un compuesto de fórmula 1.0 para su uso en la inhibición de la ERK1 (es decir, la inhibición de la actividad de la ERK1).

La presente invención también proporciona al menos un compuesto de fórmula 1.0 para su uso en la inhibición de la ERK2 (es decir, la inhibición de la actividad de la ERK2).

30 La presente invención también proporciona al menos un compuesto de fórmula 1.0 para su uso en la inhibición de la ERK1 y la ERK2 (es decir, la inhibición de la actividad de la ERK1 y la ERK2).

35 La presente invención también proporciona al menos un compuesto de fórmula 1.0 para su uso en el tratamiento del cáncer.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula 1.0 para su uso en el tratamiento del cáncer.

40 La presente invención también proporciona al menos un compuesto de fórmula 1.0, en combinación con una cantidad eficaz de al menos un agente quimioterápico, para su uso en el tratamiento del cáncer.

45 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula 1.0, en combinación con una cantidad eficaz de al menos un agente quimioterápico, para su uso en el tratamiento del cáncer.

La presente invención también proporciona al menos un compuesto de fórmula 1.0 en combinación con al menos un inhibidor de la transducción de señales, para su uso en el tratamiento del cáncer.

50 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula 1.0 en combinación con al menos un inhibidor de la transducción de señales, para su uso en el tratamiento del cáncer.

55 En los usos de la presente invención los compuestos de la presente invención pueden administrarse simultáneamente o secuencialmente (es decir, consecutivamente) con los agentes quimioterápicos o el inhibidor de la transducción de señales.

60 Los usos del tratamiento de cánceres descritos en el presente documento pueden incluir opcionalmente la administración de una cantidad eficaz de radiación (es decir, los usos del tratamiento de cánceres descritos en el presente documento incluyen opcionalmente la administración de radioterapia).

Descripción detallada de la invención

65 Como se describe en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el uso de un fármaco o compuesto en un período especificado es por ciclo de tratamiento. Por ejemplo, una vez al día significa una vez por día cada día del ciclo de tratamiento. Dos veces al día significa dos veces por día cada día del ciclo de tratamiento.

Una vez a la semana significa una vez por semana durante el ciclo de tratamiento. Una vez cada tres semanas significa una vez cada tres semanas durante el ciclo de tratamiento.

Las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados a menos que se defina lo contrario:

5

ACN	Acetonitrilo
AcOH	Ácido acético
Anh	Anhidro
DAST	Trifluoruro de (dietilamino)azufre
DCC	Diciclohexilcarbodiimida
DCU	Diciclohexilurea
DCM	Diclorometano
DI	Agua desionizada
DIAD	Diisopropilazodicarboxilato
DIEA	Diisopropiletilamina
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DME	Dimetoxietano
DMF	Dimetilformamida
DMFDMA	N,N-Dimetilformamida dimetilacetal
DMSO	Dimetilsulfóxido
DTT	Ditiotreitol
EDCI	Clorhidrato de 1-(3-dimetilamino-propil)-3-etilcarbodiimida
Et	Etilo
EtOAc	Acetato de etilo
EtOH	Etanol
HATU	Hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio
Hex	Hexanos
HOBt	1-Hidroxilbenzotriazol
HPLC	Cromatografía líquida de alta presión
CLEM	Cromatografía líquida espectrometría de masas
LDA	Diisopropilamida de litio
mCPBA	Ácido <i>meta</i> -cloroperoxibenzoico
MeOH	Metanol
MTT	Bromuro de (3-[4,5-dimetil-tiazol-2-il]-2,5-difeniltetrazolio, azul de tiazolilo)
RMN	Resonancia magnética nuclear
PFP	Pentafluorofenol
PMB	p-Metoxibencilo
Py	Piridina
Pyr	Piridina
Rb	Matraz de fondo redondo
Rbt	Matraz de fondo redondo
TA (t.a.)	Temperatura ambiente
SEMCI	Cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo
TEA	Trietilamina
Tr	Trifenilmetano
Trt	Trifenilmetano
TrCl	Cloruro de trifenilmetano
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía en capa fina
TMS	Trimetilsililo

Como se utiliza en el presente documento, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen los siguientes significados:

- 10 "agente anticanceroso" significa un fármaco (medicamento o principio farmacéuticamente activo) para tratar el cáncer;
 "agente antineoplásico" significa un fármaco (medicamento o principio farmacéuticamente activo) para tratar el cáncer (es decir, un agente quimioterápico);
 "al menos uno", como se utiliza en referencia al número de compuestos de la presente invención significa por ejemplo 1-6, generalmente 1-4, más generalmente 1, 2 o 3 y normalmente uno o dos y más normalmente uno;
- 15

por tanto, en un ejemplo "al menos uno" significa uno, en otro ejemplo "al menos uno" significa dos y en otro ejemplo "al menos uno" significa tres;

"al menos uno", como se utiliza en referencia al número de agentes quimioterápicos utilizados, significa por ejemplo 1-6, generalmente 1-4, más generalmente 1, 2 o 3 y normalmente uno o dos o uno; por tanto, en un ejemplo "al menos uno" significa uno, en otro ejemplo "al menos uno" significa dos y en otro ejemplo "al menos uno" significa tres;

"agente quimioterápico" significa un fármaco (medicamento o principio farmacéuticamente activo) para tratar el cáncer (es decir, un agente antineoplásico);

"compuesto" con referencia a los agentes antineoplásicos, incluye los agentes que son anticuerpos;

"simultáneamente" significa (1) concurrentemente en el tiempo (por ejemplo, al mismo tiempo); o (2) en diferentes momentos durante el curso de una pauta de tratamiento habitual;

"consecutivamente" significa uno después del otro;

"diferente" tal como se utiliza en la frase "diferentes agentes antineoplásicos" significa que los agentes no son el mismo compuesto o estructura; preferentemente, "diferente" como se utiliza en la frase "diferentes agentes antineoplásicos" significa no de la misma clase de agentes antineoplásicos; por ejemplo, un agente antineoplásico es un taxano y otro agente antineoplásico es un compuesto coordinador de platino;

"cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" pretende describir una cantidad de un compuesto o de una composición de la presente invención, o una cantidad de radiación, eficaces en el tratamiento o la inhibición de las enfermedades o afecciones descritas en el presente documento y por tanto la producción del efecto terapéutico, de mejora, inhibidor o preventivo deseados; por tanto, por ejemplo, en los métodos de tratamiento del cáncer descritos en el presente documento "cantidad eficaz" (o "cantidad terapéuticamente eficaz") significa, por ejemplo, la cantidad de compuesto (o fármaco) o de radiación, que da como resultado: (a) la reducción, alivio o desaparición de uno o más síntomas causados por el cáncer, (b) la reducción del tamaño del tumor, (c) la eliminación del tumor y/o (d) la estabilización de la enfermedad a largo plazo (detención del crecimiento) del tumor; por ejemplo, en el tratamiento del cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón no microcítico) una cantidad terapéuticamente eficaz es aquella cantidad que alivia o elimina la tos, la falta de aliento y/o el dolor; además, por ejemplo, una cantidad eficaz o una cantidad terapéuticamente eficaz del inhibidor de las ERK (es decir, un compuesto de la presente invención) es la cantidad que da como resultado la reducción de la actividad y de la fosforilación de las ERK (ERK1 y/o ERK2); la reducción en la actividad de las ERK puede determinarse mediante el análisis de marcadores farmacodinámicos tales como la RSK1,2 fosforilada y la RSK1,2 fosforilada, utilizando técnicas bien conocidas en la técnica;

"Ej" en las tablas representa "Ejemplo",

"uno o más" tiene el mismo significado que "al menos uno";

"paciente" significa un animal, tal como un mamífero (por ejemplo, un ser humano y preferentemente un ser humano);

"profármaco" significa compuestos que se transforman rápidamente, por ejemplo, por hidrólisis en la sangre, *in vivo*, en el compuesto parental, es decir, en los compuestos de fórmula 1.0 o en una sal y/o un solvato de los mismos; un análisis detallado se proporciona en T. Higuchi y V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14 de la *ACS Symposium Series* y en Edward B. Roche, ed, *Bioreversible Carriers in Drug Design*, Asociación Farmacéutica Estadounidense y Pergamon Press, 1987, los cuales se incorporan en el presente documento por referencia.; el alcance de la presente invención incluye Profármacos de los nuevos compuestos de la presente invención;

"secuencialmente" representa (1) la administración de un componente del método ((a) compuesto de la invención o (b) agente quimioterápico, inhibidor de la transducción de señales y/o radioterapia) seguida de la administración del otro componente o componentes; después de la administración de un componente, el siguiente componente puede administrarse sustancialmente inmediatamente después del primer componente, o el siguiente componente puede administrarse después de un período de tiempo eficaz después del primer componente; el período de tiempo eficaz es la cantidad de tiempo proporcionada para la obtención del máximo beneficio de la administración del primer componente; y

"solvato" significa una asociación física de un compuesto de la presente invención con una o más moléculas de disolvente; esta asociación física implica grados variables de enlace iónico y covalente, incluyendo el enlace de hidrógeno; en ciertos casos, el solvato será susceptible de aislamiento, por ejemplo cuando una o más moléculas de disolvente se incorporan en la red cristalina del sólido cristalino; "solvato" abarca tanto los solvatos de la fase de solución como los aislables; los ejemplos no limitantes de solvatos adecuados incluyen etanolatos, metanolatos y similares; "hidrato" es un solvato en donde la molécula de disolvente es H₂O.

Como se utilizan en el presente documento, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen los siguientes significados, y a menos que se especifique lo contrario, las definiciones de cada término (es decir, resto o sustituyente) son aplicables cuando ese término se utiliza individualmente o como un componente de otro término (por ejemplo, la definición de arilo es la misma para arilo y para la porción arilo del arilalquilo, alquilarilo, arilalquino y similares):

"acilo" significa un grupo HC(O)-, alquil-C(O)-, alquenil-C(O)-, alquini-C(O)-, cicloalquil-C(O)-, cicloalquenil-C(O)- o cicloalquini-C(O)- en donde los diversos grupos son como se definen a continuación (y como se define a continuación, los restos alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno y cicloalquino pueden estar sustituidos); el enlace con el resto parental es a través del carbonilo; los acilos preferidos contienen un alquilo

inferior; los ejemplos no limitantes de grupos acilo adecuados incluyen formilo, acetilo, propanoilo, 2-metilpropanoilo, butanoilo y ciclohexanoilo;

"alquenilo" significa un grupo hidrocarbonado alifático (cadena) que comprende al menos un doble enlace carbono-carbono, en donde la cadena puede ser lineal o ramificada y en donde dicho grupo comprende de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 átomos de carbono; los grupos alquenilo preferidos comprenden de aproximadamente 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena; y más preferentemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena; "ramificada" significa que uno o más grupos alquilo inferiores, tales como los grupos metilo, etilo o propilo, están unidos a una cadena alquenilo lineal; "alquenilo inferior" significa un grupo alquenilo que comprende de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena y la cadena puede ser lineal o ramificada; el término "alquenilo sustituido" significa que el grupo alquenilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente y cada sustituyente se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: halo, alquilo, arilo, cicloalquilo, ciano, alcoxi y -S(alquilo); los ejemplos no limitantes de grupos alquenilo adecuados incluyen etenilo, propenilo, n-butenilo, 3-metilbut-2-enilo, n-pentenilo, octenilo y decenilo;

"alcoxi" significa un grupo alquil-O- (es decir, el enlace al resto parental es a través del oxígeno del éter) en donde el grupo alquilo está sin sustituir o sustituido como se describe a continuación; los ejemplos no limitantes de grupos alcoxi adecuados incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi y heptoxi;

"alcoxicarbonilo" significa un grupo alquil-O-CO- (es decir, el enlace al resto parental es a través del carbonilo) en donde el grupo alquilo está sin sustituir o sustituido como se ha definido previamente; los ejemplos no limitantes de grupos alcoxicarbonilo adecuados incluyen metoxicarbonilo y etoxicarbonilo;

"alquilo" (incluyendo las porciones alquilo de otros restos, tales como trifluoroalquilo y alquilo) significa un grupo hidrocarbonado alifático (cadena) que puede ser lineal o ramificado en donde dicho grupo comprende de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono en la cadena; los grupos alquilo preferidos comprenden de aproximadamente 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena; los grupos alquilo más preferidos comprenden de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena; "ramificada" significa que uno o más grupos alquilo inferiores, tales como metilo, etilo o propilo, están unidos a una cadena alquilo lineal; "alquilo inferior" significa un grupo que comprende de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena y dicha cadena puede ser lineal o ramificada; la expresión "alquilo sustituido" significa que el grupo alquilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente y en donde cada sustituyente se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: halo, arilo, cicloalquilo, ciano, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, amino, -NH(alquilo), -NH(cicloalquilo), -N(alquilo)₂, carboxi, -C(O)O-alquilo y -S (alquilo); los ejemplos no limitantes de grupos alquilo adecuados incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, *t*-butilo, n-pentilo, heptilo, nonilo, decilo, fluorometilo, trifluorometilo y ciclopropilmetilo;

"alquilarilo" (o alcarilo) significa un grupo alquil-arilo- (es decir, el enlace al resto parental es a través del grupo arilo) en donde el grupo alquilo está sin sustituir o sustituido como se ha definido anteriormente y el grupo arilo está sin sustituir o sustituido como se define a continuación; los alquilarilos preferidos comprenden un grupo alquilo inferior; los ejemplos no limitantes de grupos alquilarilo adecuados incluyen o-tolilo, p-tolilo y xililo;

"alquilheteroarilo" significa un grupo alquil-heteroarilo- (es decir, el enlace al resto parental es a través del grupo heteroarilo) en donde el alquilo está sin sustituir o sustituido como se ha definido anteriormente y el grupo heteroarilo está sin sustituir o sustituido como se define a continuación;

"alquilsulfinilo" significa un grupo alquil-S(O)- (es decir, el enlace al resto parental es a través del sulfinilo) en donde el grupo alquilo está sin sustituir o sustituido como se ha definido previamente; los grupos preferidos son aquellos en donde el grupo alquilo es alquilo inferior;

"alquilsulfonilo" significa un grupo alquil-S(O₂)- (es decir, el enlace al resto parental es a través del sulfonilo) en donde el grupo alquilo está sin sustituir o sustituido como se ha definido previamente; los grupos preferidos son aquellos en donde el grupo alquilo es alquilo inferior;

"alquiltio" significa un grupo alquil-S- (es decir, el enlace al resto parental es a través del azufre) en donde el grupo alquilo está sin sustituir o sustituido como se ha descrito previamente; los ejemplos no limitantes de grupos alquiltio adecuados incluyen metiltio, etiltio, i-propiltio y heptiltio;

"alquinilo" significa un grupo hidrocarbonado alifático (cadena) que comprende al menos un triple enlace carbono-carbono, en donde la cadena puede ser lineal o ramificada y en donde el grupo comprende de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 átomos de carbono en la cadena; los grupos alquinilo preferidos comprenden de aproximadamente 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena y más preferentemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 átomos de carbono en la cadena; "ramificada" significa que uno o más grupos alquilo inferiores, tales como metilo, etilo o propilo, están unidos a una cadena alquinilo lineal; "alquinilo inferior" significa un grupo alquinilo que comprende de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena y la cadena puede ser lineal o ramificada; los ejemplos no limitantes de grupos alquinilo adecuados incluyen etinilo, propinilo, 2-butinilo, 3-metilbutinilo, n-pentinilo y decinilo; la expresión "alquinilo sustituido" significa que el grupo alquinilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente y cada sustituyente se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, arilo y cicloalquilo;

"amino" significa un grupo -NH₂;

"aralquenilo" (o arilalquenilo) significa un grupo aril-alquenilo- (es decir, el enlace al resto parental es a través del grupo alquenilo) en donde el grupo arilo está sin sustituir o sustituido como se define a continuación y el grupo alquenilo está sin sustituir o sustituido como se ha definido anteriormente; los aralquenilos preferidos contienen

un grupo alquenilo inferior; los ejemplos no limitantes de grupos aralquenilo adecuados incluyen 2-fenetenilo y 2-naftiletenilo;

"aralquilo" (o arilalquilo) significa un grupo aril-alquilo- (es decir, el enlace al resto parental es a través del grupo alquilo) en donde el arilo está sin sustituir o sustituido como se define a continuación y el alquilo está sin sustituir o sustituido como se ha definido anteriormente; los aralquilos preferidos comprenden un grupo alquilo inferior; los ejemplos no limitantes de grupos aralquilo adecuados incluyen bencilo, 2-fenitilo y naftalenilmetilo;

"aralquiloxi" (o arilalquiloxi) significa un grupo aralquil-O- (es decir, el enlace al resto parental es a través del oxígeno del éter) en donde el grupo aralquilo está sin sustituir o sustituido como se ha descrito previamente; los ejemplos no limitantes de grupos aralquiloxi adecuados incluyen benciloxi y 1- o 2-naftalenometoxi;

"aralcoxycarbonilo" significa un grupo aralquil-O-C(O)- (es decir, el enlace al resto parental es a través del carbonilo) en donde el grupo aralquilo está sin sustituir o sustituido como se ha definido previamente; un ejemplo no limitante de un grupo aralcoxycarbonilo adecuado es benciloxicarbonilo;

"aralquilitio" significa un grupo aralquil-S- (es decir, el enlace al resto parental es a través del azufre) en donde el grupo aralquilo está sin sustituir o sustituido como se ha descrito previamente; un ejemplo no limitante de un grupo aralquilitio adecuado es benciltio;

"aroílo" significa un grupo aril-C(O)- (es decir, el enlace al resto parental es a través del carbonilo) en donde el grupo arilo está sin sustituir o sustituido como se define a continuación; los ejemplos no limitantes de grupos aroílo adecuados incluyen benzoílo y 1- y 2-naftoílo;

"arilo" (a veces abreviado "ar") significa un sistema de anillo aromático monocíclico o multicíclico que comprende de aproximadamente 6 a aproximadamente 14 átomos de carbono, preferentemente de aproximadamente 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono; el grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes de sistema de anillo" (definidos a continuación) seleccionados independientemente. Los ejemplos no limitantes de grupos arilo adecuados incluyen fenilo y naftilo;

"arilalquinilo" significa un grupo aril-alquinilo- (es decir, el enlace al resto parental es a través del grupo alquinilo) en donde el grupo arilo está sin sustituir o sustituido como se ha definido anteriormente y el grupo alquinilo está sin sustituir o sustituido como se ha definido anteriormente;

"arilaminoheteroarilo" significa un grupo aril-amino-heteroarilo- (es decir, el enlace al resto parental es a través del grupo heteroarilo) en donde el grupo arilo está sin sustituir o sustituido como se ha definido anteriormente, el grupo amino es como se ha definido anteriormente (es decir, un -NH- en este caso) y el grupo heteroarilo está sin sustituir o sustituido como se define a continuación;

"arilheteroarilo" significa un grupo aril-heteroarilo- (es decir, el enlace al resto parental es a través del grupo heteroarilo) en donde el grupo arilo está sin sustituir o sustituido como se ha definido anteriormente y el grupo heteroarilo está sin sustituir o sustituido como se define a continuación;

"ariloxi" significa un grupo aril-O- (es decir, el enlace al resto parental es a través del oxígeno del éter) en donde el grupo arilo está sin sustituir o sustituido como se ha definido anteriormente; los ejemplos no limitantes de grupos ariloxi adecuados incluyen fenoxi y naftoxi;

"ariloxicarbonilo" significa un grupo aril-O-C(O)- (es decir, el enlace al resto parental es a través del carbonilo) en donde el grupo arilo está sin sustituir o sustituido como se ha definido previamente; los ejemplos no limitantes de grupos ariloxicarbonilo adecuados incluyen fenoxicarbonilo y naftoxicarbonilo;

"arilsulfinito" significa un grupo aril-S(O)- (es decir, el enlace al resto parental es a través del sulfinito) en donde el arilo está sin sustituir o sustituido como se ha definido previamente;

"arilsulfonilo" significa un grupo aril-S(O₂)- (es decir, el enlace al resto parental es a través del sulfonilo) en donde el arilo está sin sustituir o sustituido como se ha definido previamente;

"ariltio" significa un grupo aril-S- (es decir, el enlace al resto parental es a través del azufre) en donde el grupo arilo está sin sustituir o sustituido como se ha descrito previamente; los ejemplos no limitantes de grupos ariltio adecuados incluyen feniltio y naftiltio;

"cicloalquenilo" significa un sistema de anillo no aromático mono o multicíclico que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono, preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de carbono que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono; los anillos cicloalquenilo preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 7 átomos en el anillo; el cicloalquenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes de sistema de anillo" seleccionados independientemente (definidos a continuación); los ejemplos no limitantes de cicloalquenos monocíclicos adecuados incluyen ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y similares; un ejemplo no limitante de un cicloalquenilo multicíclico adecuado es norbornilenilo;

"cicloalquilo" significa un sistema de anillo no aromático mono o multicíclico que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 7 átomos de carbono, preferentemente de aproximadamente 3 a aproximadamente 6 átomos de carbono; el cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes de sistema de anillo" seleccionados independientemente (definidos a continuación); los ejemplos no limitantes de cicloalquilos monocíclicos adecuados incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares; los ejemplos no limitantes de cicloalquilos multicíclicos adecuados incluyen 1-decalina, norbornilo, adamantilo y similares;

"cicloalquilalquilo" significa un grupo cicloalquil-alquilo- (es decir, el enlace al resto parental es a través del grupo alquilo) en donde el resto cicloalquilo está sin sustituir o sustituido como se ha definido anteriormente y el resto alquilo está sin sustituir o sustituido como se ha definido anteriormente;

"halo" significa grupos flúor, cloro, bromo o yodo; los halos preferidos son flúor, cloro o bromo y los más preferidos son flúor y cloro;

"halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo; los halógenos preferidos son flúor, cloro y bromo;

"haloalquilo" significa un alquilo, como se definió anteriormente, en donde uno o más átomos de hidrógeno del alquilo está reemplazado por un grupo halo, como se ha definido anteriormente;

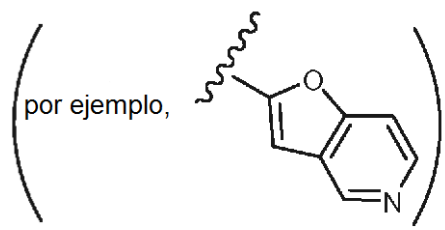
5 "heteroaralqueno" significa un grupo heteroaril-alqueno (es decir, el enlace con el resto parental es a través del grupo alqueno) en donde el grupo heteroarilo está sin sustituir o sustituido como se define a continuación y el grupo alqueno está sin sustituir o sustituido como se ha definido anteriormente;

10 "heteroaralquilo" (o heteroarilalquilo) significa un grupo heteroaril-alquilo- (es decir, el enlace a el resto parental es a través del grupo alquilo) en donde el heteroarilo está sin sustituir o sustituido como se define a continuación y el grupo alquilo está sin sustituir o sustituido como se ha definido anteriormente; los heteroaralquilos preferidos comprenden un grupo alquilo que es un grupo alquilo inferior; los ejemplos no limitantes de grupos aralquilo adecuados incluyen piridilmetilo, 2-(furan-3-il)etilo y quinolin-3-ilmetilo;

"heteroaralquiltio" significa un grupo heteroaralquil-S- en donde el grupo heteroaralquilo está sin sustituir o sustituido como se ha definido anteriormente;

15 "heteroarilo" significa un sistema de anillo aromático monocíclico o multicíclico que comprende de aproximadamente 5 a aproximadamente 14 átomos en el anillo, preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos en el anillo, en donde uno o más de los átomos del anillo es un elemento distinto de carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre, solos o en combinación; los heteroarilos preferidos comprenden de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo; el "heteroarilo" puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes de sistema de anillo" seleccionados independientemente

20 (definidos a continuación); el prefijo aza, oxa o tia antes del nombre raíz heteroarilo significa que al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, está presente como un átomo del anillo; un átomo de nitrógeno de un heteroarilo puede estar opcionalmente oxidado al correspondiente N-óxido; los ejemplos no limitantes de heteroarilos adecuados incluyen piridilo, pirazinilo, furanilo, tienilo, pirimidinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, furazanilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, pirazinilo, piridazinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, benzofurazanilo, indolilo, azaindolilo, bencimidazolilo, benzotienilo, quinolinilo, imidazolilo, tienopiridilo, quinazolinilo, tienopirimidilo, pirrolpiridilo, imidazopiridilo, isoquinolinilo, benzoazaindolilo, 1,2,4-triazinilo, benzotiazolilo, furopiridina



30 y similares;

"heteroarilalquinilo" (o heteroaralquinilo) significa un grupo heteroaril-alquinilo- (es decir, el enlace al resto parental es a través del grupo alquinilo) en donde el grupo heteroarilo está sin sustituir o sustituido como se ha definido anteriormente y el grupo alquinilo está sin sustituir o sustituido como se ha definido anteriormente;

35 "heteroarilarilo" (o heteroararilo) significa un grupo heteroaril-arilo- (es decir, el enlace al resto parental es a través del grupo arilo) en donde el grupo heteroarilo está sin sustituir o sustituido como se ha definido anteriormente y el grupo arilo está sin sustituir o sustituido como se ha definido anteriormente;

40 "heteroarilheteroarilarilo" significa un grupo heteroaril-heteroarilo- (es decir, el enlace al resto parental es a través del último grupo heteroarilo) en donde cada grupo heteroarilo está independientemente sin sustituir o sustituido como se ha definido anteriormente;

"heteroarilsulfino" significa un grupo heteroaril-SO- en donde el grupo heteroarilo está sin sustituir o sustituido como se ha definido anteriormente;

"heteroarilsulfonilo" significa un grupo heteroaril-SO₂- en donde el grupo heteroarilo está sin sustituir o sustituido como se ha definido anteriormente;

45 "heteroariltio" significa un grupo heteroaril-S- en donde el grupo heteroarilo está sin sustituir o sustituido como se ha definido anteriormente;

50 "heterociclenilo" (o heterocicloalqueno) significa un sistema de anillo no aromático monocíclico o multicíclico que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos en el anillo, preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos en el anillo, en donde uno o más de los átomos del sistema de anillo es un elemento distinto de carbono (por ejemplo uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en átomo de nitrógeno, oxígeno y azufre) y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono o doble enlace carbono-nitrógeno; no hay átomos de oxígeno y/o azufre adyacentes presentes en el sistema de anillo; los anillos heterociclenilo preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo; el prefijo aza, oxa o tia antes del nombre raíz

55 heterociclenilo significa que al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, está presente como un átomo del anillo; el heterociclenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes de sistema de anillo" seleccionados independientemente (definidos a continuación); el átomo de nitrógeno o

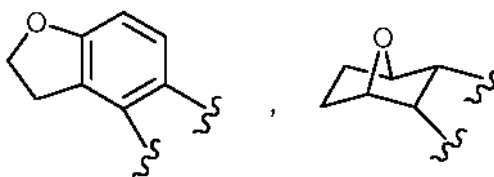
azufre del heterociclenilo puede estar opcionalmente oxidado al correspondiente N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido; los ejemplos no limitantes de grupos azaheterociclenilo monocíclicos adecuados incluyen 1,2,3,4-tetrahidropiridina, 1,2-dihidropiridilo, 1,4-dihidropiridilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridina, 1,4,5,6-tetrahidropirimidina, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, 2-imidazolinilo, 2-pirazolnilo y similares; los ejemplos no limitantes de grupos oxaheterociclenilo adecuados incluyen 3,4-dihidro-2H-pirano, dihidrofuranilo, fluorodihidrofuranilo y similares; un ejemplo no limitante de un grupo oxaheterociclenilo multicíclico adecuado es 7-oxabicyclo[2.2.1]heptenilo; los ejemplos no limitantes de anillos tiaheterociclenilo monocíclicos adecuados incluyen dihidrotiofenilo, dihidrotiopiranilo y similares;

"heterocicloalquilalquilo" (o heterociclihalquilo) significa un grupo heterocicloalquilalquilo- (es decir, el enlace al resto parental es a través del grupo alquilo) en donde el grupo heterocicloalquilo (es decir, el grupo heterocicli) está sin sustituir o sustituido como se define a continuación y el grupo alquilo está sin sustituir o sustituido como se ha definido anteriormente;

"heterocicli" (o heterocicloalquilo) significa un sistema de anillo no aromático saturado monocíclico o multicíclico que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos en el anillo, preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos en el anillo, en donde uno o más de los átomos del sistema de anillo es un elemento distinto de carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre, solos o en combinación; no hay átomos de oxígeno y/o azufre adyacentes presentes en el sistema de anillo; los heterociclios preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo; el prefijo aza, oxa o tia antes del nombre raíz heterocicli significa que al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, está presente como un átomo del anillo; el heterocicli puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes de sistema de anillo" seleccionados independientemente (definidos a continuación); el átomo de nitrógeno o azufre del heterocicli puede estar opcionalmente oxidado al correspondiente N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido; los ejemplos no limitantes de anillos heterocicli monocíclicos adecuados incluyen piperidilo, pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,4-dioxanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo y similares;

"hidroxialquilo" significa un grupo HO-alquilo- en donde el grupo alquilo está sustituido o sin sustituir como se ha definido anteriormente; los hidroxialquilos preferidos comprenden un alquilo inferior; los ejemplos no limitantes de grupos hidroxialquilo adecuados incluyen hidroximetilo y 2-hidroxietilo; y

"sustituyente de sistema de anillo" significa un sustituyente unido a un sistema de anillo aromático o no aromático que, por ejemplo, reemplaza un hidrógeno disponible del sistema de anillo; los sustituyentes de sistema de anillo se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en: alquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alquilarilo, aralquenilo, heteroaralquilo, alquilheteroarilo, heteroaralquenilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, acilo, aroilo, halo, nitro, ciano, carboxi, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, aralcoxycarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, alquilsulfinilo, arilsulfinilo, heteroarilsulfinilo, alquiltio, ariltio, heteroariltio, aralquiltio, heteroaralquiltio, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicli, heterociclenilo, R⁶⁰R⁶⁵N-, R⁶⁰R⁶⁵N-alquilo-, R⁶⁰R⁶⁵NC(O)- y R⁶⁰R⁶⁵NSO₂-, en donde R⁶⁰ y R⁶⁵ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo, arilo y aralquilo; "sustituyente de sistema de anillo" también significa un anillo cíclico de 3 a 7 átomos en el anillo, en donde 1-2 átomos en el anillo pueden ser heteroátomos, unidos a un anillo arilo, heteroarilo, heterocicli o heterociclenilo mediante la sustitución simultánea de dos átomos de hidrógeno en el anillo de dicho anillo arilo, heteroarilo, heterocicli o heterociclenilo; los ejemplos no limitantes incluyen:



y similares

Las líneas dibujadas en un anillo significan que el enlace indicado puede estar unido a cualquiera de los átomos de carbono en el anillo sustituibles.

Se supone que cualquier carbono o heteroátomo con valencias no satisfechas en el texto, los esquemas, los ejemplos, las fórmulas estructurales y cualesquier Tablas del presente documento, tiene el átomo o átomos de hidrógeno para satisfacer las valencias. Y uno o más de estos átomos de hidrógeno pueden ser deuterio.

Uno o más compuestos de la invención también pueden existir como, u opcionalmente convertirse en, un solvato. La preparación de solvatos es generalmente conocida. Así, por ejemplo, M. Caira *et al*, *J. Pharmaceutical Sci.*, 93(3), 601-611 (2004) describen la preparación de los solvatos del antifúngico fluconazol en acetato de etilo así como a partir de agua. Se describen preparaciones similares de solvatos, hemisolvatos, hidratos y similares por E. C. van Tonder *et al*, *AAPS PharmSciTech.*, 5(1), artículo 12 (2004); y A. L. Bingham *et al*, *Chem. Commun.*, 603-604 (2001). Un proceso típico, no limitante, implica disolver el compuesto de la invención en cantidades deseadas del disolvente deseado (orgánico o agua o mezclas de los mismos) a una temperatura superior a la ambiental y enfriando la solución a una velocidad suficiente para formar cristales que después se aíslan mediante métodos

convencionales. Las técnicas analíticas tales como, por ejemplo, espectroscopia de I.R., muestran la presencia del disolvente (o agua) en los cristales en forma de un solvato (o hidrato).

5 También se pretende que la expresión "composición farmacéutica" abarque tanto la composición a granel como las unidades de dosificación individuales compuestas por más de un (por ejemplo, dos) agente farmacéuticamente activo, tales como, por ejemplo, un compuesto de la presente invención y un agente adicional seleccionado entre las listas de los agentes adicionales descritos en el presente documento, junto con cualesquier excipientes farmacéuticamente inactivos. La composición a granel y cada unidad de dosificación individual pueden contener cantidades fijas de los "más de un agente farmacéuticamente activo" anteriormente mencionados. La composición a granel es material que aún no se ha conformado en unidades de dosificación individuales. Una unidad de dosificación ilustrativa es una unidad de dosificación oral tales como comprimidos, cápsulas, píldoras y similares. De forma similar, también se pretende que los métodos de tratamiento de un paciente, descritos en el presente documento, mediante la administración de una composición farmacéutica de la presente invención abarquen la administración de la composición a granel y de las unidades de dosificación individuales anteriormente mencionadas.

15 Los profármacos de los compuestos de la invención también se incluyen en el presente documento. El término "profármaco", como se emplea en el presente documento, representa un compuesto que es un precursor de fármaco que, tras la administración a un sujeto, experimenta una conversión química por procesos metabólicos o químicos para producir un compuesto de fórmula 1.0 o una sal y/o solvato del mismo. Un análisis de los profármacos se proporciona en T. Higuchi y V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* (1987) 14 de la A.C.S. *Symposium Series* y en *Bioreversible Carriers in Drug Design*, (1987) Edward B. Roche, ed., Asociación Farmacéutica Estadounidense y Pergamon Press, los cuales se incorporan en el presente documento por referencia a los mismos.

25 Por ejemplo, si un compuesto de fórmula 1.0 o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del compuesto, contiene un grupo funcional ácido carboxílico, un profármaco puede comprender un éster formado mediante el reemplazo del átomo de hidrógeno del grupo ácido por un grupo tal como, por ejemplo, alquilo(C₁-C₈), alcanoiloximetilo(C₂-C₁₂), 1-(alcanoiloxi)etilo que tiene de 4 a 9 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcanoiloxi)-etilo que tiene de 5 a 10 átomos de carbono, alcoxycarboniloximetilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, 1-(alcoxycarboniloxi)etilo que tiene de 4 a 7 de carbono átomos, 1-metil-1-(alcoxycarboniloxi)etilo que tiene de 5 a 8 átomos de carbono, N-(alcoxycarbonil)aminometilo que tiene de 3 a 9 átomos de carbono, 1-(N-(alcoxycarbonil)amino)etilo que tiene de 4 a 10 átomos de carbono, 3-ftalidilo, 4-crotonolactonilo, gamma-butirolacton-4-ilo, di-N,N-alquilamino(C₁-C₂)-alquilo(C₂-C₃) (tal como β-dimetilaminoetilo), carbamoil-alquilo(C₁-C₂), N,N-di-alquilcarbamoil(C₁-C₂)-alquilo(C₁-C₂) y piperidino-, pirrolidino- o morfolino-alquilo(C₂-C₃) y similares.

35 De forma similar, si un compuesto de fórmula 1.0 contiene un grupo funcional alcohol, un profármaco puede formarse mediante el reemplazo del átomo de hidrógeno del grupo alcohol por un grupo tal como, por ejemplo, alcanoiloximetilo(C₁-C₆), 1-(alcanoil(C₁-C₆)-oxi)etilo, 1-metil-1-(alcanoiloxi(C₁-C₆))etilo, alcoxycarboniloximetilo(C₁-C₆), N-alcoxycarbonilaminometilo(C₁-C₆), succinoilo, alcanoilo(C₁-C₆), α-amino-alcanoilo(C₁-C₄), arilacilo y α-aminoacilo, o α-aminoacil-α-aminoacilo, donde cada grupo α-aminoacilo se selecciona independientemente entre los L-aminoácidos de origen natural, P(O)(OH)₂, -P(O)(O-alquilo(C₁-C₆))₂ o glicosilo (el radical resultante de la eliminación de un grupo hidroxilo de la forma hemiacetal de un carbohidrato) y similares.

45 Si un compuesto de fórmula 1.0 incorpora un grupo funcional amina, un profármaco puede formarse mediante el reemplazo de un átomo de hidrógeno del grupo amina por un grupo tal como, por ejemplo, R⁷⁰carbonilo, R⁷⁰O-carbonilo, NR⁷⁰R⁷⁵-carbonilo donde R⁷⁰ y R⁷⁵ son cada uno independientemente alquilo(C₁-C₁₀), cicloalquilo(C₃-C₇), bencilo o R⁷⁰-carbonilo es un α-aminoacilo natural o α-aminoacilo natural, -C(OH)C(O)OY⁸⁰ en donde Y⁸⁰ es H, alquilo(C₁-C₆) o bencilo, -C(OY⁸²)Y⁸⁴ en donde Y⁸² es alquilo(C₁-C₄) e Y⁸⁴ es alquilo(C₁-C₆), carboxi-alquilo(C₁-C₆), amino-alquilo(C₁-C₄) o mono-N- o di-N,N-alquilaminoalquilo(C₁-C₆), -C(Y⁸⁶)Y⁸⁸ en donde Y⁸⁶ es H o metilo e Y⁸⁸ es mono-N- o di-N,N-alquilamino(C₁-C₆) morfolino, piperidin-1-ilo o pirrolidin-1-ilo y similares.

La presente invención también incluya los compuestos de la presente invención en forma aislada y purificada.

55 Se pretende que las formas polimórficas de los compuestos de fórmula 1.0 y de las sales, solvatos y profármacos de los compuestos de fórmula 1.0, se incluyan en la presente invención.

Ciertos compuestos de la invención pueden existir en diferentes formas isómeras (por ejemplo, enantiómeros, diastereoisómeros, atropisómeros). La invención incluye todos estos isómeros tanto en forma pura como en mezcla, incluyendo las mezclas racémicas. Las formas enol también se incluyen.

60 Todos los estereoisómeros (por ejemplo, isómeros geométricos, isómeros ópticos y similares) de los presentes compuestos (incluyendo los de las sales, solvatos), tales como los que pueden existir debido a carbonos asimétricos en diversos sustituyentes, incluyendo las formas enantioméricas (que pueden existir incluso en ausencia de carbonos asimétricos), las formas rotaméricas, los atropisómeros y las formas diastereoméricas, se consideran dentro del alcance de la presente invención. Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención pueden, por ejemplo, estar sustancialmente libres de otros isómeros o pueden estar mezclados, por ejemplo, como

racematos o con todos los demás estereoisómeros u otros seleccionados. Los centros quirales de la presente invención pueden tener la configuración S o R como se define por las Recomendaciones de 1974 de la IUPAC. Se pretende que el uso de los términos "sal", "solvato" y similares, sea aplicable igualmente a la sal, solvato y profármaco de enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, racematos o profármacos de los compuestos de la invención.

Las mezclas diastereoméricas pueden separarse en sus diastereómeros individuales basándose en sus diferencias fisicoquímicas mediante métodos bien conocidos por los expertos en la materia, tales como, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros pueden separarse convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica mediante reacción con un compuesto ópticamente activo adecuado (por ejemplo, un auxiliar quiral tal como un alcohol quiral o cloruro del ácido de Mosher), separando los diastereómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereómeros individuales en los correspondientes enantiómeros puros. Además, algunos de los compuestos de Fórmula (I) pueden ser atropisómeros (por ejemplo, los biarilos sustituidos) y se consideran como parte de la presente invención. Los enantiómeros también pueden separarse mediante el uso de columna de HPLC quiral.

Los compuestos de fórmula 1.0 forman sales que también están dentro del alcance de la presente invención. Se entiende que la referencia a un compuesto de fórmula 1.0 en el presente documento incluye la referencia a las sales del mismo, a menos que se indique lo contrario. El término "sal", o "sales", como se emplea en el presente documento, representa sales ácidas formadas con ácidos inorgánicos y/u orgánicos, así como sales básicas formadas con bases inorgánicas y/u orgánicas. Además, cuando un compuesto de fórmula 1.0 contiene tanto un resto básico, tal como, pero no limitado a, una piridina o un imidazol, como un resto ácido, tal como, pero no limitado a un ácido carboxílico, pueden formarse zwitteriones ("sales internas") y se incluyen dentro del término "sal", o "sales", como se utiliza en el presente documento. Se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables (es decir, atóxicas, fisiológicamente aceptables). Las sales de los compuestos de fórmula 1.0 pueden formarse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula 1.0 con una cantidad de ácido o de base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en donde la sal precipite o en un medio acuoso seguido de liofilización. Los ácidos (y bases) que generalmente se consideran adecuados para la formación de sales farmacéuticamente útiles a partir de compuestos farmacéuticos básicos (o ácidos) se analizan, por ejemplo, por S. Berge *et al*, *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33 201-207; Anderson *et al*, *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, Nueva York; en *The Orange Book* (Administración de Alimentos y Fármacos, Washington, DC en su página web); y P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, (2002) Unión Internacional de Química Pura y Aplicada, págs. 330-331. Estas divulgaciones se incorporan en el presente documento por referencia a las mismas.

Las sales de adición de ácido ejemplares incluyen acetatos, adipatos, alginatos, ascorbatos, aspartatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, canforatos, alcanforsulfonatos, ciclopentanopropionatos, digluconatos, dodecilsulfatos, etanosulfonatos, fumaratos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemisulfatos, heptanoatos, hexanoatos, clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos, 2-hidroxi-etanosulfonatos, lactatos, maleatos, metanosulfonatos, sulfatos de metilo, 2-naftalenosulfonatos, nicotinatos, nitratos, oxalatos, pamoatos, pectinatos, persulfatos, 3-fenilpropionatos, fosfatos, picratos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos, sulfonatos (tales como los mencionados en el presente documento), tartratos, tiocianatos, toluenosulfonatos (también conocidos como tosيلاتos), undecanoatos y similares.

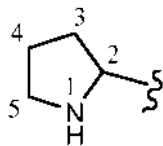
Las sales básicas ejemplares incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como sales de sodio, litio y potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio y magnesio, sales de aluminio, sales de cinc, sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas) tales como benzatinas, dietilamina, dicitlohexilaminas, hidrabaminas (formadas con N,N-bis(deshidroabietil)etilendiamina), N-metil-D-glucaminas, N-metil-D-glucamidas, *t*-butilaminas, piperazina, fenilciclohexil-amina, colina, trometamina y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. Los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferior (por ejemplo cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), haluros de aralquilo (por ejemplo bromuros de bencilo y fenetilo) y otros.

Se pretende que todas estas sales de ácidos y bases sean sales farmacéuticamente aceptables dentro del alcance de la invención y todas las sales de ácidos y bases se consideran equivalentes a las formas libres de los compuestos correspondientes para los fines de la invención.

Los compuestos de fórmula 1.0 y las sales, solvatos y profármacos de los mismos, pueden existir en su forma tautomérica (por ejemplo, como un éter de amida o imino). Todas estas formas tautoméricas se incluyen en el presente documento como parte de la presente invención.

En los sistemas de anillo de la presente invención que contienen heteroátomos, no hay grupos hidroxilo en átomos de carbono adyacentes a un N, O o S y no hay grupos N o S en el carbono adyacente a otro heteroátomo. Por tanto,

por ejemplo, en el anillo:

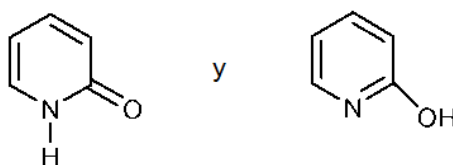


5 no hay -OH unido directamente a los carbonos indicados 2 y 5.

Los compuestos de fórmula 1.0 pueden existir en diferentes formas tautoméricas y todas estas formas se incluyen dentro del alcance de la invención. También, por ejemplo, todas las formas ceto-enol e imina-enamina de los compuestos se incluyen en la invención.

10

Las formas tautoméricas tales como, por ejemplo, los restos:



15 se consideran equivalentes en ciertas realizaciones de la presente invención.

El término "sustituido" significa que uno o más hidrógenos del átomo señalado están reemplazados por una selección del grupo indicado, siempre que no se exceda la valencia normal del átomo señalado en las circunstancias existentes y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles solo si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables. Por "compuesto estable" o "estructura estable" se entiende un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza de una mezcla de reacción y a la formulación en un agente terapéutico eficaz.

20

25 La expresión "opcionalmente sustituido" significa la sustitución opcional con los grupos, radicales o restos especificados.

Las expresiones "purificado", "en forma purificada" o "en forma aislada y purificada" para un compuesto se refieren al estado físico de dicho compuesto después de ser aislado de un proceso de síntesis o de una fuente natural o de una combinación de los mismos. Por tanto, las expresiones "purificado", "en forma purificada" o "en forma aislada y purificada" para un compuesto se refieren al estado físico de dicho compuesto después de ser obtenido a partir de un proceso o procesos de purificación descritos en el presente documento o bien conocidos por el experto en la materia, con una pureza suficiente para ser caracterizable mediante técnicas analíticas convencionales descritas en el presente documento o bien conocidas por el experto en la materia.

35

Cuando un grupo funcional en un compuesto se denomina "protegido", esto significa que el grupo está en forma modificada para impedir reacciones secundarias no deseadas en el sitio protegido cuando el compuesto se somete a una reacción. Los grupos protectores adecuados serán reconocidos por los expertos habituales en la técnica así como por referencia a libros de texto convencionales tales como, por ejemplo, T. W. Greene *et al*, *Protective Groups in Organic Síntesis* (1991), Wiley, Nueva York.

40

Cuando cualquier variable (por ejemplo, anillo, heterociclo, R³, etc.) aparece más de una vez en cualquier resto o en cualquier compuesto de fórmula 1.0, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cualquier otra aparición.

45

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

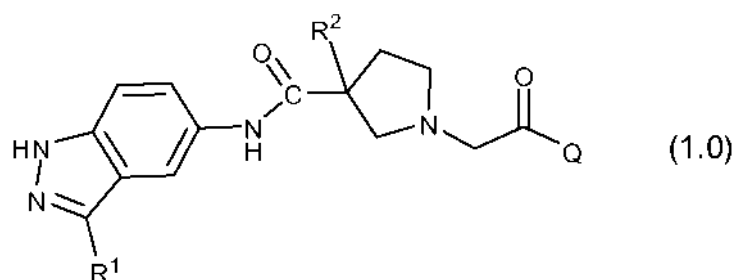
50

La presente invención también incluye compuestos de la presente invención marcados isotópicamente que son idénticos a los enumerados en el presente documento, salvo por el hecho de que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentran normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, cloro y yodo, tales como ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F, ³⁶Cl y ¹²³I, respectivamente.

55

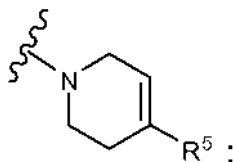
Ciertos compuestos de fórmula 1.0 marcados isotópicamente (por ejemplo, los marcados ^3H con ^{14}C) son útiles en ensayos de distribución de compuestos y/o sustratos en tejidos. Se prefieren particularmente los isótopos de tritio (es decir, ^3H) y de carbono-14 (es decir, ^{14}C) por su facilidad de preparación y detectabilidad. Ciertos compuestos de Fórmula (I) marcados isotópicamente pueden ser útiles para fines de formación de imágenes médicas. Por ejemplo, los marcados con isótopos emisores de positrones como ^{11}C o ^{18}F pueden ser útiles para su aplicación en Tomografía por Emisión de Positrones (PET) y los marcados con isótopos que emiten rayos gamma como ^{123}I pueden ser útiles para su aplicación en tomografía computarizada por emisión de fotones individuales (SPECT). Adicionalmente, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, ^2H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que son resultado de una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, aumento de la semivida *in vivo* o disminución de las necesidades de dosificación) y por tanto pueden preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos de Fórmula (I) marcados isotópicamente, en particular los que contienen isótopos con semividas más largas ($T_{1/2} > 1$ día), pueden prepararse generalmente siguiendo procedimientos análogos a los desvelados en los Esquemas y/o en los Ejemplos a continuación en el presente documento, mediante la sustitución de un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo marcado isotópicamente adecuado.

La presente invención proporciona compuestos de fórmula 1.0:



o las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R^1 , R^2 y Q se seleccionan independientemente y en donde:

Q es:



R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en: heteroarilo y heteroarilo sustituido, en donde dicho heteroarilo sustituido está sustituido con 1 a 3 (preferentemente 1) sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en: -OH, alcoxi y -O-alquilen-O-alquilo;

R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en: -O-alquilo y -S-alquilo; y

R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en:

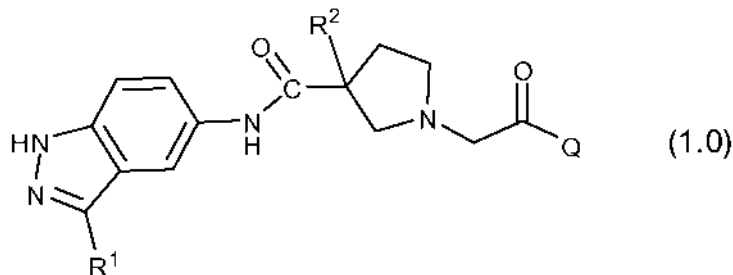
(a) triazolil-fenilo-,

(b) triazolil-fenilo- en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en: halo (por ejemplo, Br, Cl, F y en un ejemplo F) y alcoxi (por ejemplo, alcoxi C_1-C_6 y en un ejemplo, alcoxi C_1-C_2 y en otro ejemplo $-OCH_3$),

(c) triazolil-fenilo- sustituido en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en: halo (por ejemplo, Br, Cl, F y en un ejemplo F) y alcoxi (por ejemplo, alcoxi C_1-C_6 y en un ejemplo, alcoxi C_1-C_2 y en otro ejemplo $-OCH_3$), y dicho grupo triazolilo está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en: alquilo, alquilo sustituido con hidroxilo, -alquilen-O-alquilo y amino (es decir, $-NH_2$),

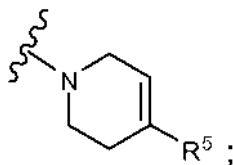
siempre que, cuando dicho grupo -alquilen-O-alquilo esté unido al nitrógeno de dicho triazolilo de (c) de R^5 , el resto alquilenlo de dicho grupo -alquilen-O-alquilo no sea $-CH_2-$ (es decir, el resto alquilenlo tiene 2 o más carbonos de longitud).

La presente invención proporciona compuestos de fórmula 1.0:



5 o las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

Q es:



10 R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en: heteroarilo y heteroarilo sustituido, en donde dicho heteroarilo sustituido está sustituido con 1 a 3 (preferentemente 1) sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en: -OH, alcoxi y -O-alquilen-O-alquilo;

15 R² se selecciona entre el grupo que consiste en: -O-alquilo y -S-alquilo; y

R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en:

(a) triazolil-fenilo-,

20 (b) triazolil-fenilo- en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en: halo (por ejemplo, Br, Cl, F y en un ejemplo F) y alcoxi (por ejemplo, alcoxi C₁-C₆ y en un ejemplo, alcoxi C₁-C₂ y en otro ejemplo -OCH₃),

25 (c) triazolil-fenilo- sustituido en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en: halo (por ejemplo, Br, Cl, F y en un ejemplo F) y alcoxi (por ejemplo, alcoxi C₁-C₆ y en un ejemplo, alcoxi C₁-C₂ y en otro ejemplo -OCH₃), y dicho grupo triazolilo está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en: alquilo, alquilo sustituido con hidroxilo, -alquilen-O-alquilo y amino (es decir, -NH₂); y

30 siempre que, cuando dicho grupo -alquilen-O-alquilo esté unido al nitrógeno de dicho triazolilo de (c) de R⁵, el resto alquilenilo de dicho grupo -alquilen-O-alquilo no sea -CH₂- (es decir, el resto alquilenilo tiene 2 o más carbonos de longitud).

35 Los expertos en la materia apreciarán que el término "alquilenilo", como se utiliza en los sustituyentes -O-alquilen-O-alquilo y -alquilen-O-alquilo, significa un grupo hidrocarbonado saturado divalente. Por tanto, un ejemplo de un resto alquilenilo es -CH₂-CH₂- y un ejemplo de un resto -O-alquilen-O-alquilo es -O-(CH₂)₂-O-CH₃ y un ejemplo de un resto -alquilen-O-alquilo es -(CH₂)₂-O-CH₃.

Los expertos en la materia también apreciarán que el término alquilenilo también incluye el resto -CH₂-.

40 Los ejemplos del grupo heteroarilo de R¹ incluyen, pero no se limitan a, piridilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, tiazolilo, piridil-N-O y pirimidinilo.

Los ejemplos del grupo heteroarilo sustituido de R¹ incluyen, pero no se limitan a, piridilo sustituido, pirrolilo sustituido, pirazolilo sustituido, imidazolilo sustituido, furanilo sustituido, tienilo sustituido, tiazolilo sustituido, piridil-N-O sustituido y pirimidinilo sustituido.

45 En una realización de la presente invención R¹ es piridilo.

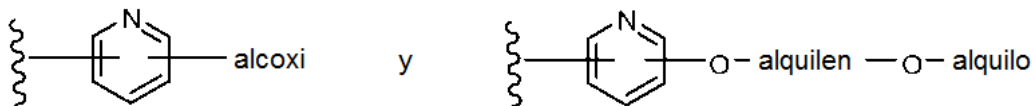
En otra realización de la presente invención R¹ es piridilo sustituido.

En otra realización de la presente invención R¹ es piridilo sustituido con un solo sustituyente.

50

Los sustituyentes de los grupos R¹ sustituidos (por ejemplo, el piridilo sustituido) se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en: -OH, alcoxi y -O-alquilen-O-alquilo. Los ejemplos del grupo alcoxi incluyen, por ejemplo, alcoxi C₁-C₆ (tal como, por ejemplo, -O-CH₃, -O-C₂H₅ y -O-CH(CH₃)₂). Los ejemplos del grupo -O-alquilen-O-alquilo incluyen, por ejemplo, -O-alquilen(C₁-C₄)-O-alquilo(C₁-C₆), -O-alquilen(C₁-C₂)-O-alquilo(C₁-C₃) y -O-(CH₂)₂-O-CH₃.

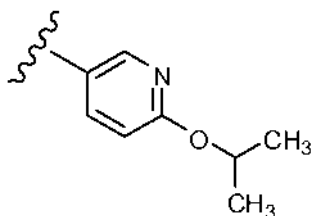
Los ejemplos de R¹ incluyen, por ejemplo,



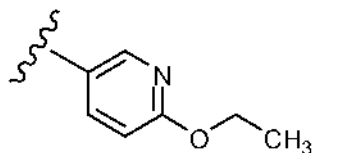
En una realización de la presente invención R¹ es piridilo sustituido con alcoxi.

En otra realización de la presente invención R¹ está sustituido con -OCH(CH₃)₂. En otra realización de la presente invención R¹ está sustituido con -OC₂H₅.

En otra realización de la presente invención R¹ es:



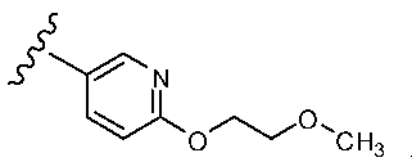
En otra realización de la presente invención R¹ es:



En otra realización de la presente invención R¹ está sustituido con -O-alquilen-O-alquilo.

En otra realización de la presente invención R¹ está sustituido con -OCH₂CH₂OCH₃.

En otra realización de la presente invención R¹ es:



Los ejemplos del grupo -O-alquilo de R² incluyen, por ejemplo, -O-alquilo(C₁-C₆), -O-alquilo(C₁-C₂) y -OCH₃.

Los ejemplos del grupo -S-alquilo de R² incluyen, por ejemplo, -S-alquilo(C₁-C₆), -S-alquilo(C₁-C₂) y -SCH₃.

En una realización de la presente invención R² es un grupo -O-alquilo(C₁-C₂).

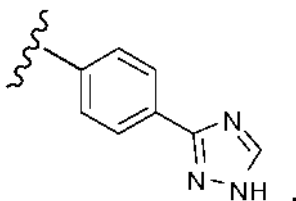
En otra realización de la presente invención R² es -OCH₃.

En otra realización de la presente invención R² es un grupo -S-alquilo(C₁-C₂).

En otra realización de la presente invención R² es -SCH₃.

En una realización de la presente invención R⁵ es un resto triazolil-fenilo en donde el resto triazolilo está unido al resto fenilo por un carbono en el anillo del resto triazolilo.

En una realización de la presente invención R^5 es un resto triazolil-fenilo-, tal como, por ejemplo,



- 5 En otra realización de la presente invención, el resto triazolilo sustituido de dicho grupo R^5 está sustituido en el nitrógeno del anillo.

10 Cuando el resto triazolilo de R^5 está sustituido con alquilo, los ejemplos de los grupos alquilo incluyen, por ejemplo, -alquilo-C₁-C₆, -alquilo-C₁-C₄, -alquilo-C₁-C₂ y -CH₃. Y en una realización, hay una sustitución alquímica en el resto triazolilo de R^5 y dicho alquilo es -CH₃.

15 Cuando el resto triazolilo de R^5 está sustituido con grupos -alquilen-O-alquilo, los ejemplos de los grupos -alquilen-O-alquilo incluyen, por ejemplo, -alquilen-C₁-C₄-O-alquilo-C₁-C₆, -alquilen-C₁-C₂-O-alquilo-C₁-C₂, -alquilen-C₁-C₄-O-CH₃ y -CH₂CH₂OCH₃. Y en una realización, hay una sustitución -alquilen-O-alquilo en el resto triazolilo de R^5 y dicho -alquilen-O-alquilo es -CH₂CH₂OCH₃. Cuando el nitrógeno del resto triazolilo de R^5 está sustituido con un grupo -alquilen-O-alquilo, los ejemplos del grupo -alquilen-O-alquilo incluyen, por ejemplo, -alquilen-C₂-C₄-O-alquilo-C₁-C₆, -alquilen-C₂-O-alquilo-C₁-C₂, -alquilen-C₂-C₄-O-CH₃ y -CH₂CH₂OCH₃. Y en una realización, hay una sustitución -alquilen-O-alquilo en el nitrógeno del resto triazolilo de R^5 y dicho -alquilen-O-alquilo es -CH₂CH₂OCH₃.

20 Cuando el resto triazolilo de R^5 está sustituido con grupos alquilo sustituidos con hidroxí, los ejemplos de los grupos alquilo sustituidos con hidroxí incluyen, por ejemplo, -alquilo-C₁-C₄ sustituido con hidroxí, -alquilo-C₁-C₂ sustituido con hidroxí y -CH₃ sustituido con hidroxí. Los ejemplos también incluyen, por ejemplo, -CH₂COH(CH₃)₂ y -CH₂CH₂OH.

25 Cuando el resto fenilo de R^5 está sustituido con átomos de halo, los ejemplos de los átomos de halo incluyen, por ejemplo, Cl, F y Br. En una realización de la presente invención el halo en el fenilo es F. En otra realización de la presente invención, el fenilo está sustituido con un solo F.

30 En una realización de la presente invención R^5 es un triazolil-fenilo- sustituido en donde dicho triazolilo está sustituido y dicho fenilo está sin sustituir.

En otra realización de la presente invención R^5 es un triazolil-fenilo- sustituido en donde dicho triazolilo está sustituido en el nitrógeno y dicho fenilo está sin sustituir.

35 En otra realización de la presente invención R^5 es un triazolil-fenilo- sustituido en donde dicho triazolilo está sustituido en el carbono y dicho fenilo está sin sustituir.

En otra realización de la presente invención R^5 es un triazolil-fenilo- sustituido en donde dicho triazolilo está sustituido en el nitrógeno y en el carbono y dicho fenilo está sin sustituir.

40 En otra realización de la presente invención R^5 es un triazolil-fenilo- sustituido en donde dicho triazolilo está sustituido y dicho fenilo está sustituido.

45 En otra realización de la presente invención R^5 es un triazolil-fenilo- sustituido en donde dicho triazolilo está sustituido en el nitrógeno y dicho fenilo está sustituido.

En otra realización de la presente invención R^5 es un triazolil-fenilo- sustituido en donde dicho triazolilo está sustituido en el carbono y dicho fenilo está sustituido.

50 En otra realización de la presente invención R^5 es un triazolil-fenilo- sustituido en donde dicho triazolilo está sustituido en el nitrógeno y en el carbono y dicho fenilo está sustituido.

En otra realización de la presente invención R^5 es un triazolil-fenilo- sustituido en donde dicho triazolilo está sin sustituir y dicho fenilo está sustituido.

55 En otra realización de la presente invención R^5 es un triazolil-fenilo- sin sustituir.

En otra realización de la presente invención R^5 es un triazolil-fenilo- sustituido en donde el triazolilo está sustituido en

el nitrógeno con $-\text{CH}_2\text{COH}(\text{CH}_3)_2$.

En otra realización de la presente invención R^5 es un triazolil-fenilo- sustituido en donde el triazolilo está sustituido en el nitrógeno con $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$.

5 En otra realización de la presente invención R^5 es un triazolil-fenilo- sustituido en donde el triazolilo está sustituido en el nitrógeno con un grupo alquilo.

10 En otra realización de la presente invención R^5 es un triazolil-fenilo- sustituido en donde el triazolilo está sustituido en el nitrógeno con un grupo alquilo y está sustituido en el carbono con un grupo alquilo, en donde cada grupo alquilo se selecciona independientemente.

15 En otra realización de la presente invención R^5 es un triazolil-fenilo- sustituido en donde el triazolilo está sustituido en el nitrógeno con un grupo $-\text{CH}_3$.

En otra realización de la presente invención R^5 es un triazolil-fenilo- sustituido en donde el triazolilo está sustituido en el nitrógeno con un grupo $-\text{CH}_3$ y en el carbono con un grupo $-\text{CH}_3$.

20 En otra realización de la presente invención el resto R^5 es un triazolil-fenilo- sustituido en donde el triazolilo está sustituido en el carbono con un grupo $-\text{NH}_2$.

En otra realización de la presente invención R^5 es un triazolil-fenilo- sustituido en donde el triazolilo está sustituido en el nitrógeno con un grupo -alquilen-O-alquilo.

25 En otra realización de la presente invención R^5 es un triazolil-fenilo- sustituido en donde el triazolilo está sustituido en el nitrógeno con un grupo $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$.

30 En otra realización de la presente invención el resto R^5 es un triazolil-fenilo- sustituido en donde dicho resto fenilo está sustituido con halo y dicho resto triazolilo está sustituido como se ha descrito en cualquiera de las realizaciones anteriores.

35 En otra realización de la presente invención R^5 es un triazolil-fenilo- sustituido en donde dicho resto fenilo está sustituido con un solo halo y dicho resto triazolilo está sustituido como se ha descrito en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

En otra realización de la presente invención R^5 es un triazolil-fenilo- sustituido en donde dicho resto fenilo está sustituido con F y dicho resto triazolilo está sustituido como se ha descrito en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

40 En otra realización de la presente invención R^5 es un triazolil-fenilo- sustituido en donde dicho resto fenilo está sustituido con un solo F y dicho resto triazolilo está sustituido como se ha descrito en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

45 En otra realización de la presente invención R^5 es un triazolil-fenilo- sustituido en donde dicho resto fenilo está sustituido con un solo F y dicho resto triazolilo está sustituido en el nitrógeno con un grupo alquilo sustituido con hidroxilo.

50 En otra realización de la presente invención R^5 es un triazolil-fenilo- sustituido en donde dicho resto fenilo está sustituido con un solo F y dicho resto triazolilo está sustituido en el nitrógeno con un grupo $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$.

En otra realización de la presente invención R^5 es un triazolil-fenilo- sustituido en donde dicho resto fenilo está sustituido con un solo F y dicho resto triazolilo está sustituido en el nitrógeno con un grupo -alquilen-O-alquilo.

55 En otra realización de la presente invención R^5 es un triazolil-fenilo- sustituido en donde dicho resto fenilo está sustituido con un solo F y dicho resto triazolilo está sustituido en el nitrógeno con un grupo $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$.

En otra realización de la presente invención R^5 es un triazolil-fenilo- sustituido en donde dicho resto fenilo está sustituido con halo y dicho resto triazolilo está sin sustituir.

60 En otra realización de la presente invención R^5 es un triazolil-fenilo- sustituido en donde dicho resto fenilo está sustituido con un solo halo y dicho resto triazolilo está sin sustituir.

En otra realización de la presente invención R^5 es un triazolil-fenilo- sustituido en donde dicho resto fenilo está sustituido con F y dicho resto triazolilo está sin sustituir.

65 En otra realización de la presente invención R^5 es un triazolil-fenilo- sustituido en donde dicho resto fenilo está

sustituido con un solo F y dicho resto triazolilo está sin sustituir.

En otra realización de la presente invención el resto R⁵ es un triazolil-fenilo- sustituido en donde dicho resto fenilo está sustituido con alcoxi y dicho resto triazolilo está sustituido como se ha descrito en cualquiera de las realizaciones anteriores.

En otra realización de la presente invención R⁵ es un triazolil-fenilo- sustituido en donde dicho resto fenilo está sustituido con un solo alcoxi y dicho resto triazolilo está sustituido como se ha descrito en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

En otra realización de la presente invención R⁵ es un triazolil-fenilo- sustituido en donde dicho resto fenilo está sustituido con -OCH₃ y dicho resto triazolilo está sustituido como se ha descrito en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

En otra realización de la presente invención R⁵ es un triazolil-fenilo- sustituido en donde dicho resto fenilo está sustituido con un solo -OCH₃ y dicho resto triazolilo está sustituido como se ha descrito en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

En otra realización de la presente invención R⁵ es un grupo triazolil-fenilo- sustituido en donde dicho resto fenilo está sustituido con un solo -OCH₃ y dicho resto triazolilo está sustituido en el nitrógeno con un grupo alquilo sustituido con hidroxilo.

En otra realización de la presente invención R⁵ es un triazolil-fenilo- sustituido en donde dicho resto fenilo está sustituido con un solo -OCH₃ y dicho resto triazolilo está sustituido en el nitrógeno con un grupo -CH₂CH₂OH.

En otra realización de la presente invención R⁵ es un triazolil-fenilo- sustituido en donde dicho resto fenilo está sustituido con un solo -OCH₃ y dicho resto triazolilo está sustituido en el nitrógeno con un grupo -alquilen-O-alquilo.

En otra realización de la presente invención R⁵ es un triazolil-fenilo- sustituido en donde dicho resto fenilo está sustituido con un solo -OCH₃ y dicho resto triazolilo está sustituido en el nitrógeno con un grupo -CH₂CH₂OCH₃.

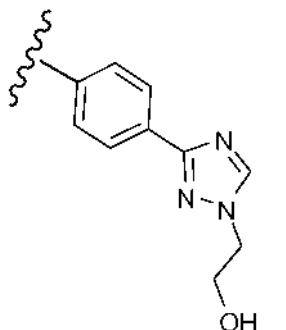
En otra realización de la presente invención R⁵ es un triazolil-fenilo- sustituido en donde dicho resto fenilo está sustituido con alcoxi y dicho resto triazolilo está sin sustituir.

En otra realización de la presente invención R⁵ es un triazolil-fenilo- sustituido en donde dicho resto fenilo está sustituido con un solo alcoxi y dicho resto triazolilo está sin sustituir.

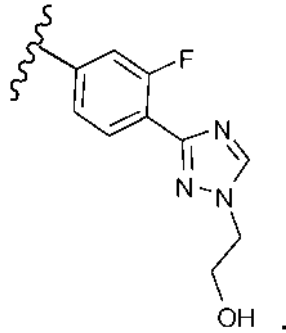
En otra realización de la presente invención R⁵ es un triazolil-fenilo- sustituido en donde dicho resto fenilo está sustituido con -OCH₃ y dicho resto triazolilo está sin sustituir.

En otra realización de la presente invención R⁵ es un triazolil-fenilo- sustituido en donde dicho resto fenilo está sustituido con un solo -OCH₃ y dicho resto triazolilo está sin sustituir.

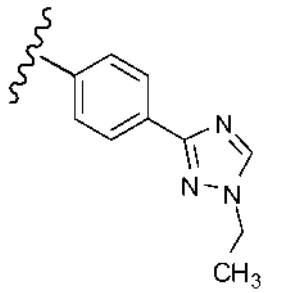
En otra realización de la presente invención R⁵ es:



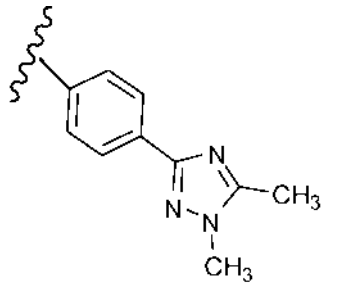
En otra realización de la presente invención R⁵ es:



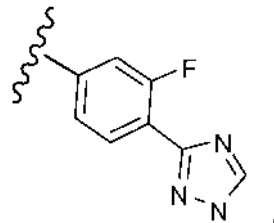
5 En otra realización de la presente invención R⁵ es:



10 En otra realización de la presente invención R⁵ es:

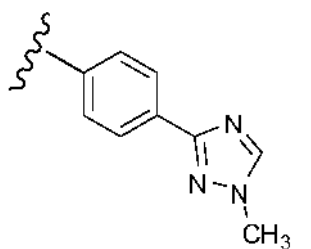


En otra realización de la presente invención R⁵ es:

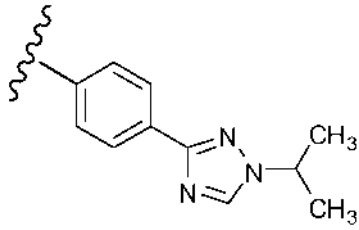


15

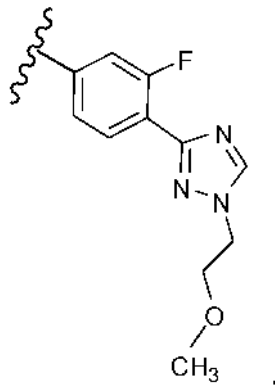
En otra realización de la presente invención R⁵ es:



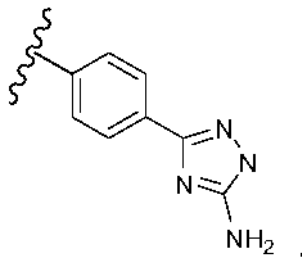
En otra realización de la presente invención R⁵ es:



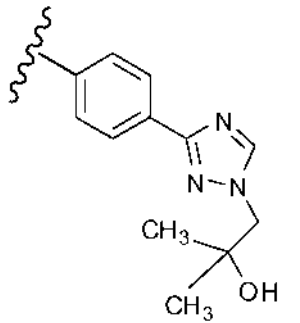
5 En otra realización de la presente invención R⁵ es:



10 En otra realización de la presente invención R⁵ es:



En otra realización de la presente invención R⁵ es:



15

grupo alquilo, (c) dicho resto triazolilo está opcionalmente sustituido en el nitrógeno con un grupo alquilo y en el carbono con un grupo alquilo, (d) dicho resto triazolilo está opcionalmente sustituido en el nitrógeno con un grupo -CH₃, (e) dicho resto triazolilo está opcionalmente sustituido en el nitrógeno con un solo grupo -CH₃ y en el carbono con un solo grupo -CH₃, (f) dicho resto triazolilo está opcionalmente sustituido en el carbono con un grupo -NH₂ o (g) dicho resto triazolilo está opcionalmente sustituido en el nitrógeno con un grupo -CH₂CH₂OCH₃; y en donde dicho resto fenilo está opcionalmente sustituido con alcoxi.

En otra realización de la presente invención R⁵ es un grupo triazolil-fenilo- sustituido en donde (a) dicho resto triazolilo está opcionalmente sustituido en el nitrógeno con un sustituyente seleccionado entre el grupo que en: -CH₂COH(CH₃)₂ y -CH₂CH₂OH, (b) dicho resto triazolilo está opcionalmente sustituido en el nitrógeno con un grupo alquilo, (c) dicho resto triazolilo está opcionalmente sustituido en el nitrógeno con un grupo alquilo y en el carbono con un grupo alquilo, (d) dicho resto triazolilo está opcionalmente sustituido en el nitrógeno con un grupo -CH₃, (e) dicho resto triazolilo está opcionalmente sustituido en el nitrógeno con un solo grupo -CH₃ y en el carbono con un solo grupo -CH₃, (f) dicho resto triazolilo está opcionalmente sustituido en el carbono con un grupo -NH₂ o (g) dicho resto triazolilo está opcionalmente sustituido en el nitrógeno con un grupo -CH₂CH₂OCH₃; y en donde dicho resto fenilo está sustituido con alcoxi.

En otra realización de la presente invención R⁵ es un grupo triazolil-fenilo- sustituido en donde (a) dicho resto triazolilo está sustituido en el nitrógeno con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en: -CH₂COH(CH₃)₂ y -CH₂CH₂OH, (b) dicho resto triazolilo está sustituido en el nitrógeno con un grupo alquilo, (c) dicho resto triazolilo está sustituido en el nitrógeno con un grupo alquilo y en el carbono con un grupo alquilo, (d) dicho resto triazolilo está sustituido en el nitrógeno con un grupo -CH₃, (e) dicho resto triazolilo está sustituido en el nitrógeno con un solo grupo -CH₃ y en el carbono con un solo grupo -CH₃, (f) dicho resto triazolilo está sustituido en el carbono con un grupo -NH₂ o (g) dicho resto triazolilo está sustituido en el nitrógeno con un grupo -CH₂CH₂OCH₃; y en donde dicho resto fenilo está opcionalmente sustituido con alcoxi.

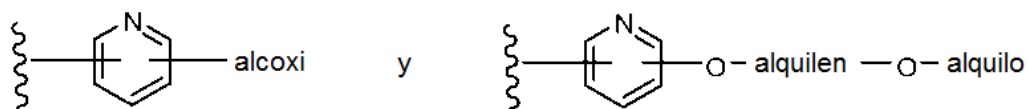
En otra realización de la presente invención R⁵ es un grupo triazolil-fenilo- sustituido en donde (a) dicho resto triazolilo está sustituido en el nitrógeno con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en: -CH₂COH(CH₃)₂ y -CH₂CH₂OH, (b) dicho resto triazolilo está sustituido en el nitrógeno con un grupo alquilo, (c) dicho resto triazolilo está sustituido en el nitrógeno con un grupo alquilo y en el carbono con un grupo alquilo, (d) dicho resto triazolilo está sustituido en el nitrógeno con un grupo -CH₃, (e) dicho resto triazolilo está sustituido en el nitrógeno con un solo grupo -CH₃ y en el carbono con un solo grupo -CH₃, (f) dicho resto triazolilo está sustituido en el carbono con un grupo -NH₂ o (g) dicho resto triazolilo está sustituido en el nitrógeno con un grupo -CH₂CH₂OCH₃; y en donde dicho resto fenilo está sustituido con alcoxi.

A continuación se describen otras realizaciones de la invención. Las realizaciones se han numerado para facilitar la referencia.

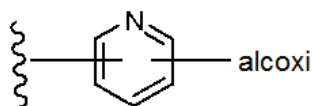
La Realización N° 1 se refiere a compuestos de fórmula 1.0 en donde R² es un grupo -O-alquilo(C₁-C₂) y R¹ es piridilo sustituido.

La Realización N° 2 se refiere a compuestos de fórmula 1.0 en donde R² es un grupo -O-alquilo(C₁-C₂) y R¹ es piridilo sustituido con un solo sustituyente.

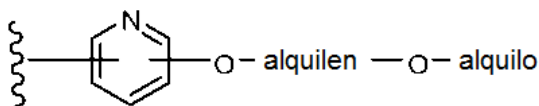
La Realización N° 3 se refiere a compuestos de fórmula 1.0 en donde R² es un grupo -O-alquilo(C₁-C₂) y R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en:



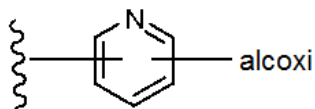
La Realización N° 4 se refiere a compuestos de fórmula 1.0 en donde R² es un grupo -O-alquilo(C₁-C₂) y R¹ es:



La Realización N° 5 se refiere a compuestos de fórmula 1.0 en donde R² es un grupo -O-alquilo(C₁-C₂) y R¹ es:

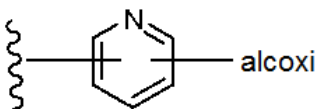


La Realización N° 6 se refiere a compuestos de fórmula 1.0 en donde R² es un grupo -O-alquilo(C₁-C₂) y R¹ es:



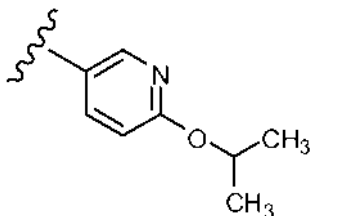
5 en donde dicho grupo alcoxi es -OCH(CH₃)₂.

La Realización N° 7 se refiere a compuestos de fórmula 1.0 en donde R² es un grupo -O-alquilo(C₁-C₂) y R¹ es:

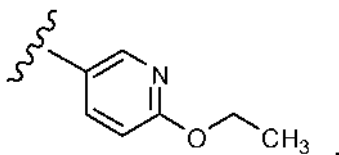


10 en donde dicho grupo alcoxi es -OC₂H₅.

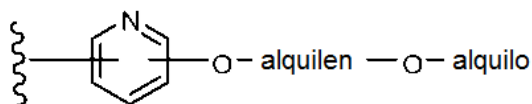
La Realización N° 8 se refiere a compuestos de fórmula 1.0 en donde R² es un grupo -O-alquilo(C₁-C₂) y R¹ es:



15 La Realización N° 9 se refiere a compuestos de fórmula 1.0 en donde R² es un grupo -O-alquilo(C₁-C₂) y R¹ es:

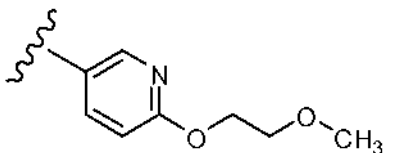


20 La Realización N° 10 se refiere a compuestos de fórmula 1.0 en donde z es 1, R² es un grupo -O-alquilo(C₁-C₂) y R¹ es:



en donde dicho grupo -O-alquilen-O-alquilo es -OCH₂CH₂OCH₃.

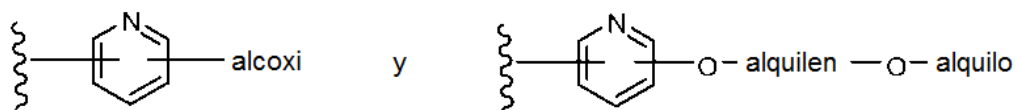
25 La Realización N° 11 se refiere a compuestos de fórmula 1.0 en donde R² es un grupo -O-alquilo(C₁-C₂) y R¹ es:



30 La Realización N° 12 se refiere a compuestos de fórmula 1.0 en donde R² es -OCH₃ y R¹ es piridilo sustituido.

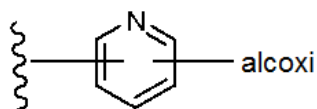
La Realización N° 13 se refiere a compuestos de fórmula 1.0 en donde R² es -OCH₃ y R¹ es piridilo sustituido con un solo sustituyente.

La Realización N° 14 se refiere a compuestos de fórmula 1.0 en donde R² es -OCH₃ y R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en:



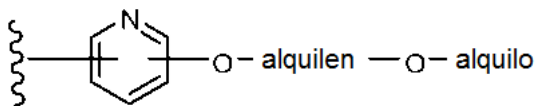
5

La Realización N° 15 se refiere a compuestos de fórmula 1.0 en donde R² es -OCH₃ y R¹ es:



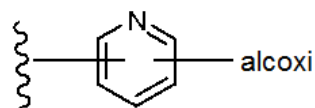
10

La Realización N° 16 se refiere a compuestos de fórmula 1.0 en donde R² es -OCH₃ y R¹ es:



15

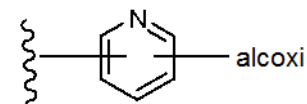
La Realización N° 17 se refiere a compuestos de fórmula 1.0 en donde R² es -OCH₃ y R¹ es:



en donde dicho grupo alcoxi es -OCH(CH₃)₂.

20

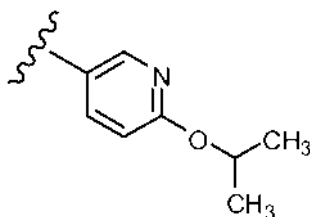
La Realización N° 18 se refiere a compuestos de fórmula 1.0 en donde R² es -OCH₃ y R¹ es:



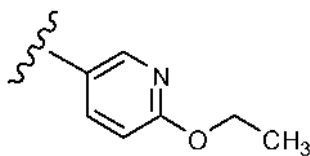
en donde dicho grupo alcoxi es -OC₂H₅.

25

La Realización N° 19 se refiere a compuestos de fórmula 1.0 en donde R² es -OCH₃ y R¹ es:

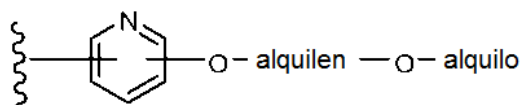


La Realización N° 20 se refiere a compuestos de fórmula 1.0 en donde R² es -OCH₃ y R¹ es:



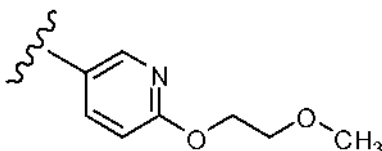
30

La Realización N° 21 se refiere a compuestos de fórmula 1.0 en donde R² es -OCH₃ y R¹ es:



5 en donde dicho grupo -O-alkileno-O-alkilo es -OCH₂CH₂OCH₃.

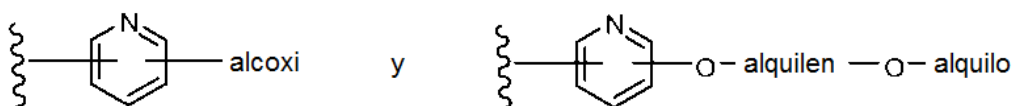
La Realización N° 22 se refiere a compuestos de fórmula 1.0 en donde R² es -OCH₃ y R¹ es:



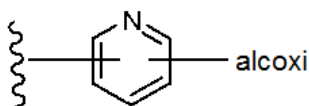
10 La Realización N° 23 se refiere a compuestos de fórmula 1.0 en donde R² es un grupo -S-alkilo(C₁-C₂) y R¹ es piridilo sustituido.

La Realización N° 24 se refiere a compuestos de fórmula 1.0 en donde R² es un grupo -S-alkilo(C₁-C₂) y R¹ es piridilo sustituido con un solo sustituyente.

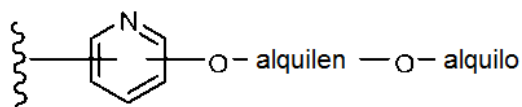
15 La Realización N° 25 se refiere a compuestos de fórmula 1.0 en donde R² es un grupo -S-alkilo(C₁-C₂) y R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en:



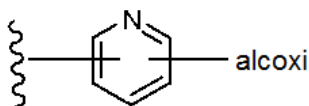
20 La Realización N° 26 se refiere a compuestos de fórmula 1.0 en donde R² es un grupo -S-alkilo(C₁-C₂) y R¹ es:



25 La Realización N° 27 se refiere a compuestos de fórmula 1.0 en donde R² es un grupo -S-alkilo(C₁-C₂) y R¹ es:

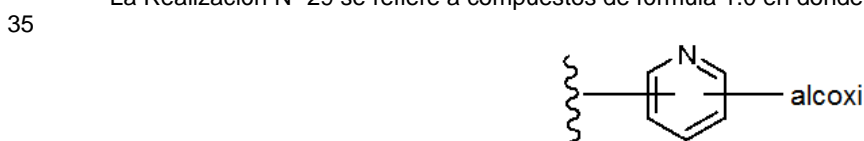


La Realización N° 28 se refiere a compuestos de fórmula 1.0 en donde R² es un grupo -S-alkilo(C₁-C₂) y R¹ es:



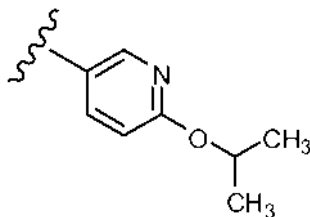
30 en donde dicho grupo alcoxi es -OCH(CH₃)₂.

La Realización N° 29 se refiere a compuestos de fórmula 1.0 en donde R² es un grupo -S-alkilo(C₁-C₂) y R¹ es:

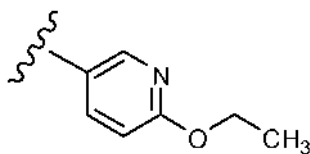


35 en donde dicho grupo alcoxi es -OC₂H₅.

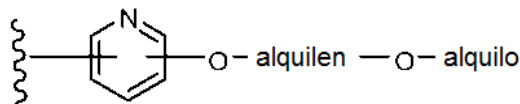
La Realización N° 30 se refiere a compuestos de fórmula 1.0 en donde R² es un grupo -S-alquilo(C₁-C₂) y R¹ es:



5 La Realización N° 31 se refiere a compuestos de fórmula 1.0 en donde R² es un grupo -S-alquilo(C₁-C₂) y R¹ es:

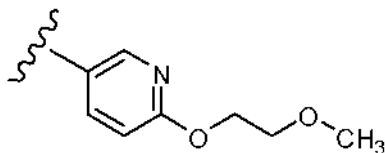


10 La Realización N° 32 se refiere a compuestos de fórmula 1.0 en donde R² es un grupo -S-alquilo(C₁-C₂) y R¹ es:



en donde dicho grupo -O-alquilen-O-alquilo es -OCH₂CH₂OCH₃.

15 La Realización N° 33 se refiere a compuestos de fórmula 1.0 en donde R² es un grupo -S-alquilo(C₁-C₂) y R¹ es:

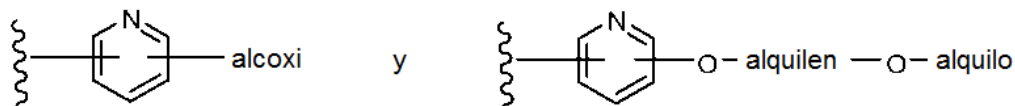


20 La Realización N° 34 se refiere a compuestos de fórmula 1.0 en donde R² es -SCH₃ y R¹ es piridilo sustituido.

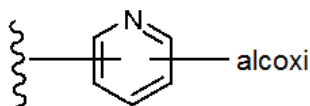
La Realización N° 35 se refiere a compuestos de fórmula 1.0 en donde R² es -SCH₃ y R¹ es piridilo sustituido con un solo sustituyente.

La Realización N° 36 se refiere a compuestos de fórmula 1.0 en donde R² es -SCH₃ y R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en:

25

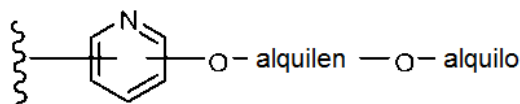


La Realización N° 37 se refiere a compuestos de fórmula 1.0 en donde R² es -SCH₃ y R¹ es:



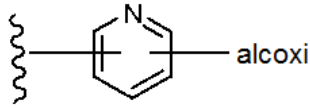
30

La Realización N° 38 se refiere a compuestos de fórmula 1.0 en donde R² es -SCH₃ y R¹ es:



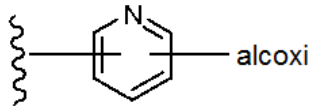
35

La Realización N° 39 se refiere a compuestos de fórmula 1.0 en donde R² es -SCH₃ y R¹ es:



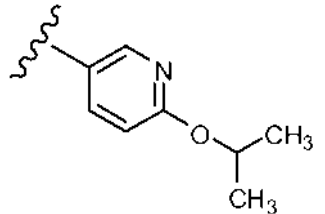
5 en donde dicho grupo alcoxi es -OCH(CH₃)₂.

La Realización N° 40 se refiere a compuestos de fórmula 1.0 en donde R² es -SCH₃ y R¹ es:

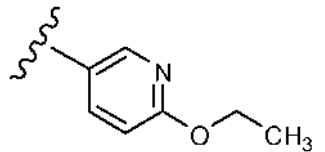


10 en donde dicho grupo alcoxi es -OC₂H₅.

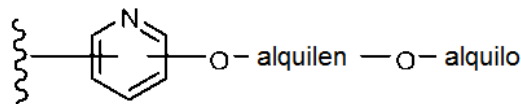
La Realización N° 41 se refiere a compuestos de fórmula 1.0 en donde R² es -SCH₃ y R¹ es:



15 La Realización N° 42 se refiere a compuestos de fórmula 1.0 en donde R² es -SCH₃ y R¹ es:

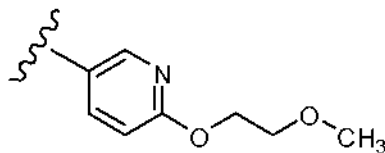


20 La Realización N° 43 se refiere a compuestos de fórmula 1.0 en donde R² es -SCH₃ y R¹ es:

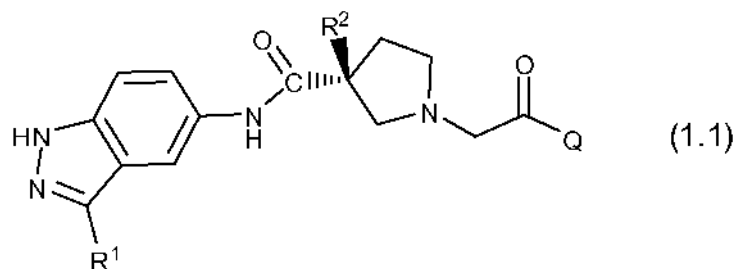


en donde dicho grupo -O-alkileno-O-alkilo es -OCH₂CH₂OCH₃.

25 La Realización N° 44 se refiere a compuestos de fórmula 1.0 en donde R² es -SCH₃ y R¹ es:



La Realización N° 45 se refiere a compuestos de fórmula 1.0 que tienen la fórmula 1.1:



30

La Realización N° 46 se refiere a cualquiera de las Realizaciones Números 1 a 44 en donde el compuesto de fórmula 1.0 es un compuesto de fórmula 1.1.

5 Otras realizaciones de la invención referidas al sustituyente R⁵ se describen a continuación. La expresión "como se describe en una cualquiera de las Realizaciones Números 1 a 46" significa que la realización que se describe es aplicable a cada una de las Realizaciones Números 1 a 46. Por ejemplo, otra realización de la presente invención se refiere a compuestos descritos en la Realización N° 1 en donde R⁵ es como se describe en cualquiera de los párrafos a continuación. En otro ejemplo, otra realización de la presente invención se refiere a los compuestos descritos en la Realización N° 2 en donde R⁵ es como se describe en cualquiera de los párrafos a continuación, etc.

10 Por tanto, otras realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos de fórmula 1.0 como se describen en una cualquiera de las Realizaciones Números 1 a 46 en donde R⁵ es un triazolil-fenilo- sustituido en donde el resto triazolilo está sustituido con uno o dos grupos alquilo seleccionados entre el grupo que consiste en: alquilo-C₁-C₆, -alquilo-C₁-C₄, -alquilo-C₁-C₂ y -CH₃.

15 Otras realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos de fórmula 1.0 como se describen en una cualquiera de las Realizaciones Números 1 a 46 en donde R⁵ es un triazolil-fenilo- sustituido en donde el resto triazolilo está sustituido con uno o dos grupos alquilo seleccionados entre el grupo que consiste en: -alquilo-C₁-C₄, -alquilo-C₁-C₂ y -CH₃. Otras realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos de fórmula 1.0 como se describen en una cualquiera de las Realizaciones Números 1 a 46 en donde R⁵ es un triazolil-fenilo- sustituido en donde el resto triazolilo está sustituido con uno o dos grupos -CH₃.

20 Otras realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos de fórmula 1.0 como se describen en una cualquiera de las Realizaciones Números 1 a 46 en donde R⁵ es un triazolil-fenilo- sustituido en donde el resto triazolilo está sustituido en el nitrógeno con un grupo alquilo seleccionado entre el grupo que consiste en: -alquilo-C₁-C₄, -alquilo-C₁-C₂ y -CH₃. Otras realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos de fórmula 1.0 como se describen en una cualquiera de las Realizaciones Números 1 a 46 en donde R⁵ es un triazolil-fenilo- sustituido en donde el resto triazolilo está sustituido en el nitrógeno con un grupo -CH₃.

25 Otras realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos de fórmula 1.0 como se describen en una cualquiera de las Realizaciones Números 1 a 46 en donde R⁵ es un triazolil-fenilo- sustituido en donde el resto triazolilo está sustituido en el nitrógeno con un grupo -alquilen-O-alquilo seleccionado entre el grupo que consiste en: -alquilen-C₂-C₄-O-alquilo-C₁-C₆, -alquilen-C₂-O-alquilo-C₁-C₂, -alquilen-C₂-C₄-O-CH₃ y -CH₂CH₂OCH₃.

30 Otras realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos de fórmula 1.0 como se describen en una cualquiera de las Realizaciones Números 1 a 46 en donde R⁵ es un triazolil-fenilo- sustituido en donde el resto triazolilo está sustituido en el nitrógeno con un grupo -alquilen-O-alquilo seleccionado entre el grupo que consiste en: -alquilen-C₂-O-alquilo-C₁-C₂ y -CH₂CH₂OCH₃. Otras realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos de fórmula 1.0 como se describen en una cualquiera de las Realizaciones Números 1 a 46 en donde R⁵ es un triazolil-fenilo- sustituido en donde el resto triazolilo está sustituido en el nitrógeno con -CH₂CH₂OCH₃.

35 Otras realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos de fórmula 1.0 como se describen en una cualquiera de las Realizaciones Números 1 a 46 en donde R⁵ es un triazolil-fenilo- sustituido en donde el resto triazolilo está sustituido en el nitrógeno con un grupo alquilo sustituido con hidroxil seleccionado entre el grupo que consiste en: -alquilo-C₁-C₄ sustituido con hidroxil, -alquilo-C₁-C₂ sustituido con hidroxil y -CH₃ sustituido con hidroxil.

40 Otras realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos de fórmula 1.0 como se describen en una cualquiera de las Realizaciones Números 1 a 46 en donde R⁵ es un triazolil-fenilo- sustituido en donde el resto triazolilo está sustituido en el nitrógeno con un grupo alquilo sustituido con hidroxil seleccionado entre el grupo que consiste en: CH₂COH(CH₃)₂ y -CH₂CH₂OH.

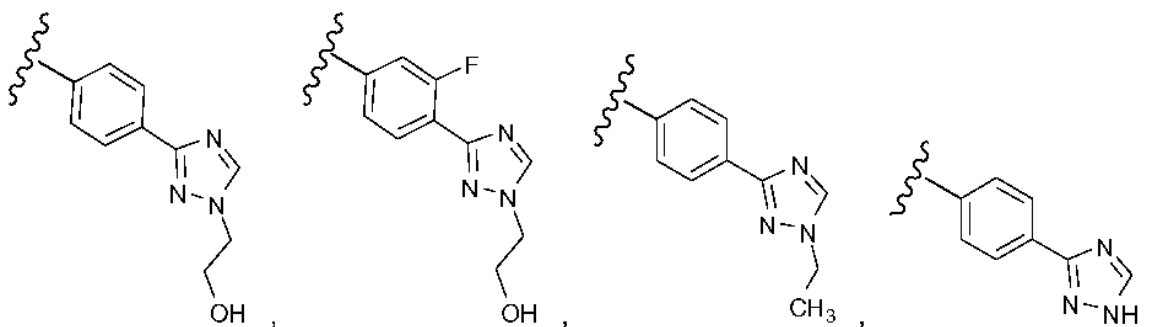
45 Otras realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos de fórmula 1.0 como se describen en una cualquiera de las Realizaciones Números 1 a 46 en donde los sustituyentes halo opcionales para el resto fenilo de R⁵ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en: Cl, F y Br.

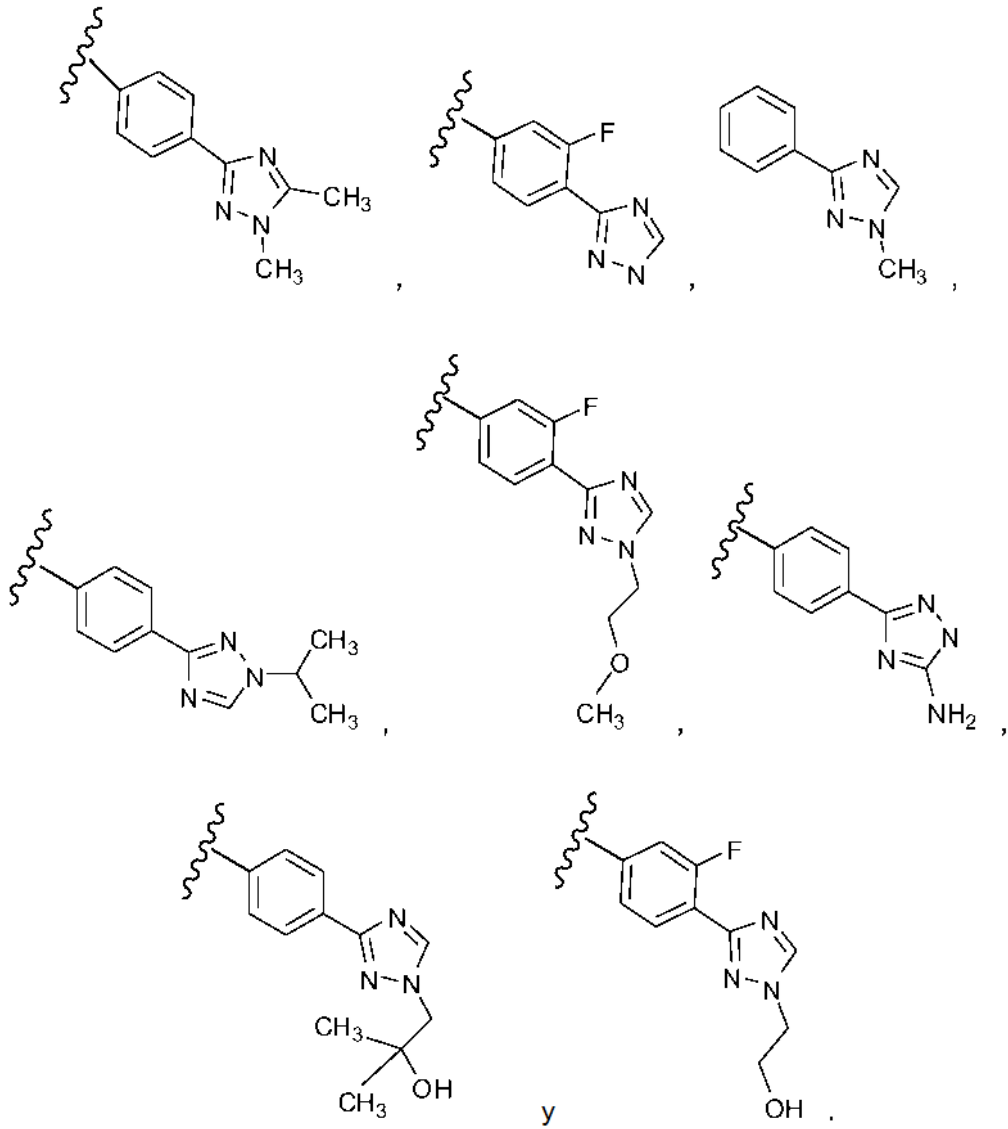
50 Otras realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos de fórmula 1.0 como se describen en una cualquiera de las Realizaciones Números 1 a 46 en donde los sustituyentes halo opcionales para el resto fenilo de R⁵ son F.

55 Otras realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos de fórmula 1.0 como se describen en una cualquiera de las Realizaciones Números 1 a 46 en donde el sustituyente halo opcional para el resto fenilo de R⁵ es un solo F.

60 Otras realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos de fórmula 1.0 como se describen en una cualquiera de las Realizaciones Números 1 a 46 en donde R⁵ es un grupo triazolil-fenilo- sustituido en donde (a) dicho resto triazolilo está opcionalmente sustituido en el nitrógeno con un sustituyente seleccionado entre el grupo

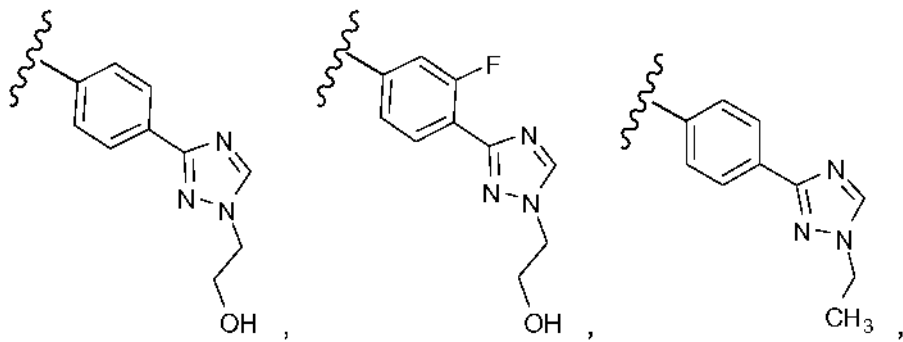
- dicho resto triazolilo está opcionalmente sustituido en el nitrógeno con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en: $\text{CH}_2\text{COH}(\text{CH}_3)_2$ y $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, (b) dicho resto triazolilo está opcionalmente sustituido en el nitrógeno con un grupo alquilo, (c) dicho resto triazolilo está opcionalmente sustituido en el nitrógeno con un grupo alquilo y en el carbono con un grupo alquilo, (d) dicho resto triazolilo está opcionalmente sustituido en el nitrógeno con un grupo $-\text{CH}_3$, (e) dicho resto triazolilo está opcionalmente sustituido en el nitrógeno con un solo grupo $-\text{CH}_3$ y en el carbono con un solo grupo $-\text{CH}_3$, (f) dicho resto triazolilo está opcionalmente sustituido en el carbono con un grupo $-\text{NH}_2$ o (g) dicho resto triazolilo está opcionalmente sustituido en el nitrógeno con un grupo $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$; y en donde dicho resto fenilo está sustituido con alcoxi (por ejemplo, un solo $-\text{OCH}_3$).
- 10 Otras realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos de fórmula 1.0 como se describen en una cualquiera de las Realizaciones Números 1 a 46 en donde R^5 es un grupo triazolil-fenilo- sustituido en donde (a) dicho resto triazolilo está sustituido en el nitrógeno con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en: $\text{CH}_2\text{COH}(\text{CH}_3)_2$ y $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, (b) dicho resto triazolilo está sustituido en el nitrógeno con un grupo alquilo, (c) dicho resto triazolilo está sustituido en el nitrógeno con un grupo alquilo y en el carbono con un grupo alquilo, (d) dicho resto triazolilo está sustituido en el nitrógeno con un grupo $-\text{CH}_3$, (e) dicho resto triazolilo está sustituido en el nitrógeno con un solo grupo $-\text{CH}_3$ y en el carbono con un solo grupo $-\text{CH}_3$, (f) dicho resto triazolilo está sustituido en el carbono con un grupo $-\text{NH}_2$ o (g) dicho resto triazolilo está sustituido en el nitrógeno con un grupo $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$; y en donde dicho resto fenilo está opcionalmente sustituido con alcoxi (por ejemplo, un solo $-\text{OCH}_3$).
- 15
- 20 Otras realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos de fórmula 1.0 como se describen en una cualquiera de las Realizaciones Números 1 a 46 en donde R^5 es un grupo triazolil-fenilo- sustituido en donde (a) dicho resto triazolilo está sustituido en el nitrógeno con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en: $\text{CH}_2\text{COH}(\text{CH}_3)_2$ y $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, (b) dicho resto triazolilo está sustituido en el nitrógeno con un grupo alquilo, (c) dicho resto triazolilo está sustituido en el nitrógeno con un grupo alquilo y en el carbono con un grupo alquilo, (d) dicho resto triazolilo está sustituido en el nitrógeno con un grupo $-\text{CH}_3$, (e) dicho resto triazolilo está sustituido en el nitrógeno con un solo grupo $-\text{CH}_3$ y en el carbono con un solo grupo $-\text{CH}_3$, (f) dicho resto triazolilo está sustituido en el carbono con un grupo $-\text{NH}_2$ o (g) dicho resto triazolilo está sustituido en el nitrógeno con un grupo $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$; y en donde dicho resto fenilo está sustituido con alcoxi (por ejemplo, un solo $-\text{OCH}_3$).
- 25
- 30 Otras realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos de fórmula 1.0 como se describen en una cualquiera de las Realizaciones Números 1 a 46 en donde R^5 es un grupo triazolil-fenilo- sustituido en donde (a) dicho resto triazolilo está sustituido en el nitrógeno con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en: $\text{CH}_2\text{COH}(\text{CH}_3)_2$ y $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, (b) dicho resto triazolilo está sustituido en el nitrógeno con un grupo alquilo, (c) dicho resto triazolilo está sustituido en el nitrógeno con un grupo alquilo y en el carbono con un grupo alquilo, (d) dicho resto triazolilo está sustituido en el nitrógeno con un grupo $-\text{CH}_3$, (e) dicho resto triazolilo está sustituido en el nitrógeno con un solo grupo $-\text{CH}_3$ y en el carbono con un solo grupo $-\text{CH}_3$, (f) dicho resto triazolilo está sustituido en el carbono con un grupo $-\text{NH}_2$ o (g) dicho resto triazolilo está sustituido en el nitrógeno con un grupo $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$; y en donde dicho resto fenilo está sin sustituir.
- 35
- 40 Otras realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos de fórmula 1.0 como se describen en una cualquiera de las Realizaciones Números 1 a 46 en donde R^5 es un grupo triazolil-fenilo- sustituido en donde dicho resto triazolilo está sustituido con: (a) un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en: $\text{CH}_2\text{COH}(\text{CH}_3)_2$ y $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, (b) un solo grupo alquilo, (c) dos grupos alquilo, (d) un grupo $-\text{CH}_3$, (e) dos grupos $-\text{CH}_3$, (f) un grupo $-\text{NH}_2$, o (g) un grupo $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$.
- 45
- Otras realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos de fórmula 1.0 como se describen en una cualquiera de las Realizaciones Números 1 a 46 en donde R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en:

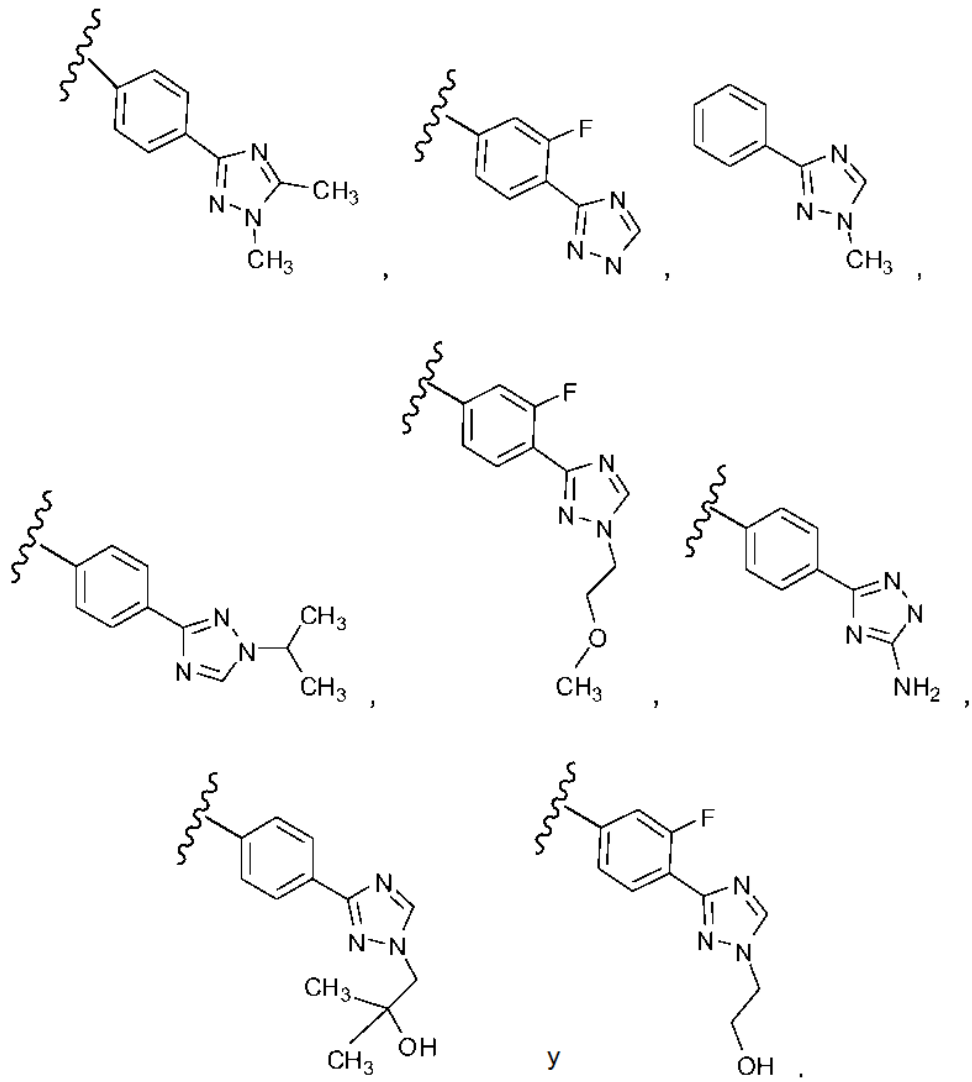




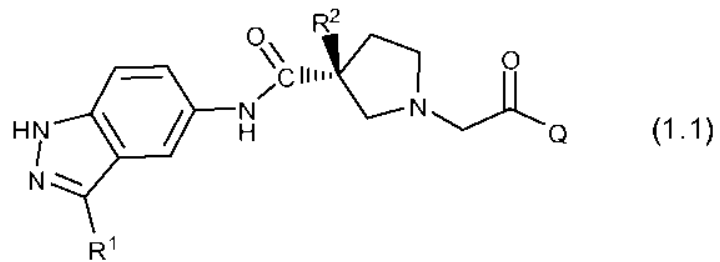
Otras realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos de fórmula 1.0 como se describen en una cualquiera de las Realizaciones Números 1 a 46 en donde R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en:

5





Otras realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos de fórmula 1.1:

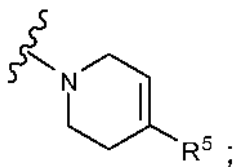


5

en donde:

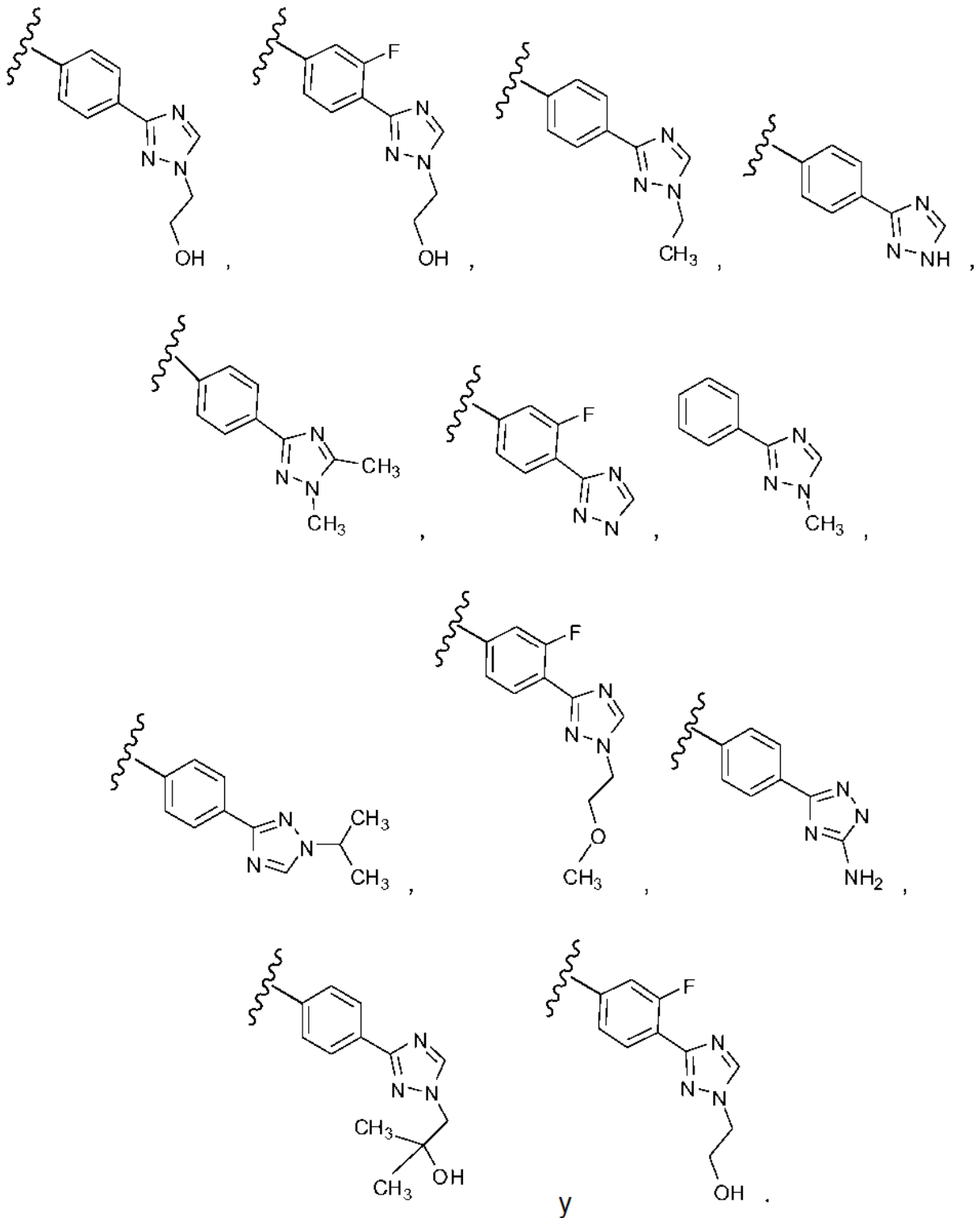
10

R¹ y R² son como se definen en una cualquiera de las Realizaciones Números 1 a 44,
Q es:

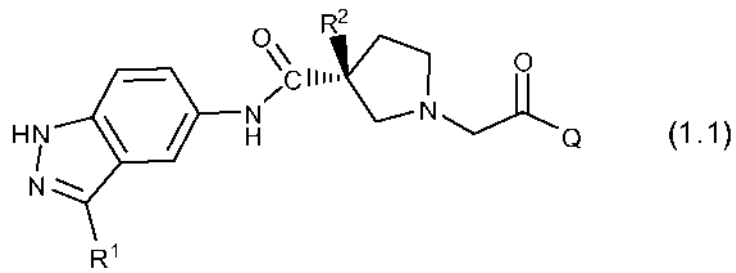


y

R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en:

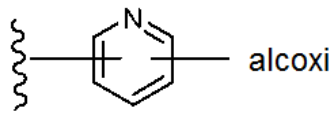


5 Otras realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos de fórmula 1.1:



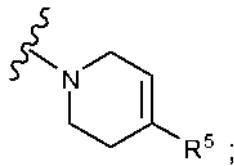
en donde:

5 R² es un grupo -O-alquilo(C₁-C₂) y R¹ es:



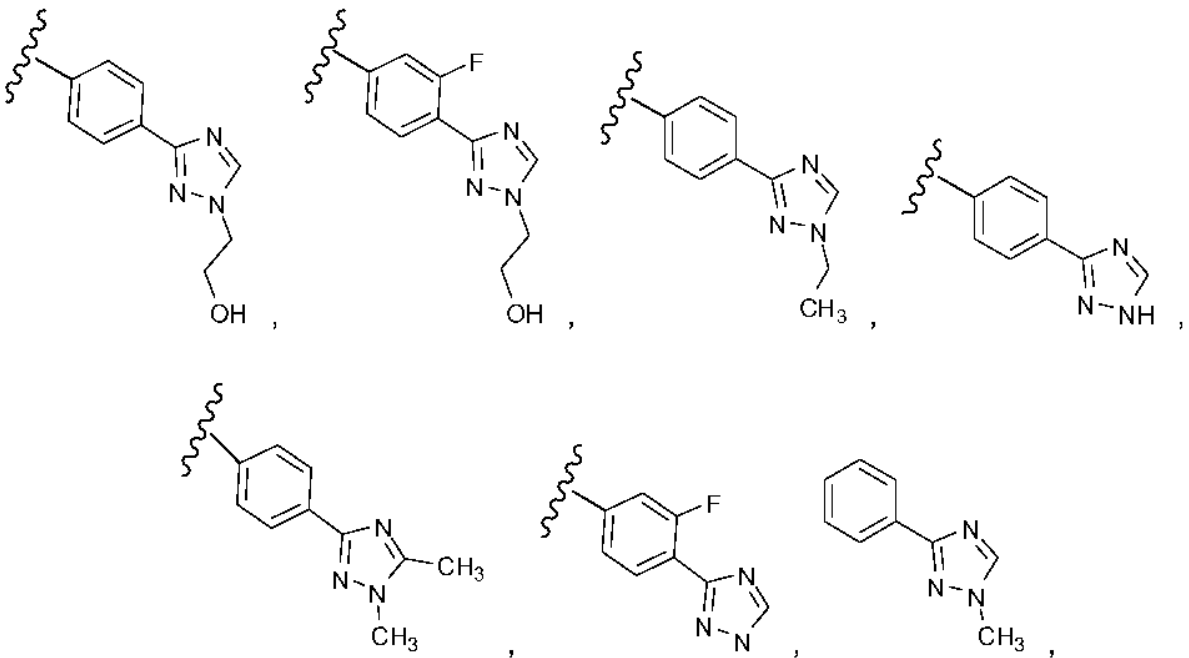
Q es:

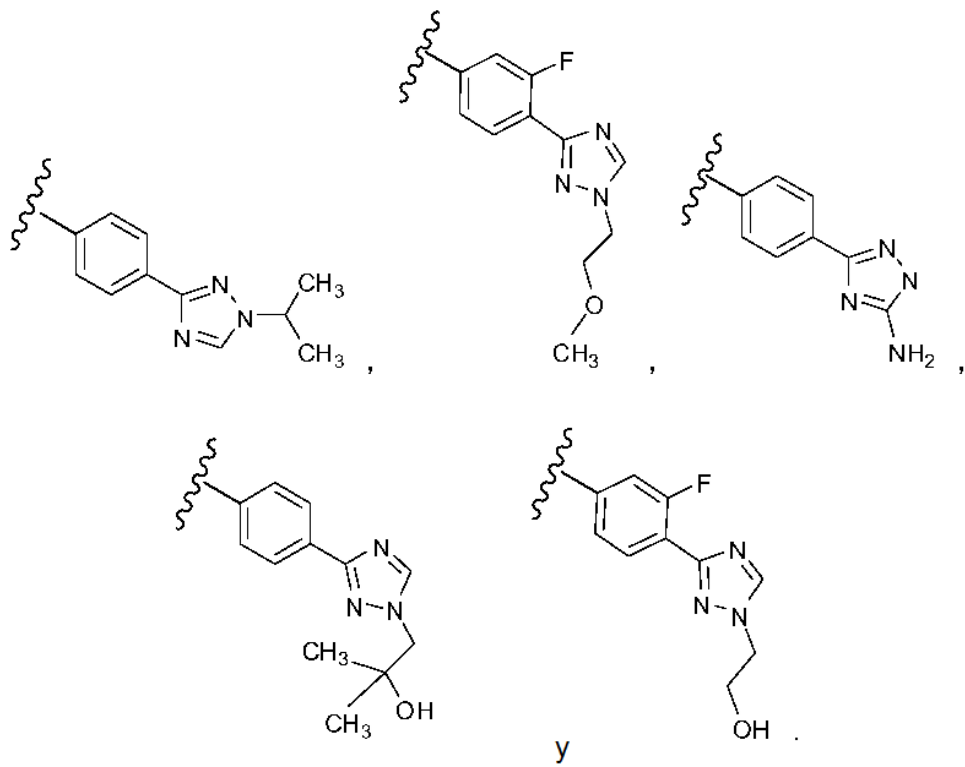
10



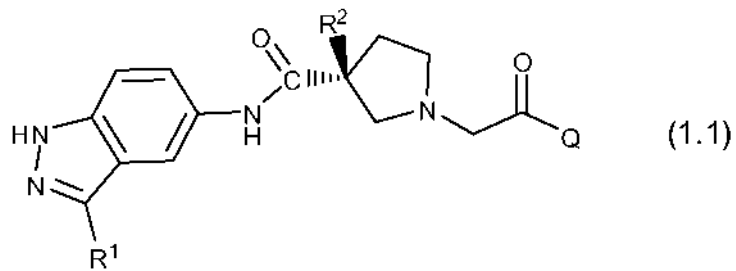
y R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en:

15





Otras realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos de fórmula 1.1:

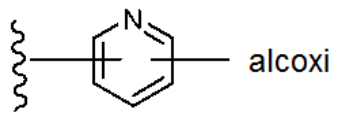


5

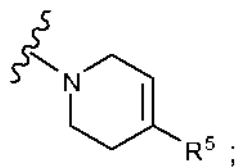
en donde:

10

R² es un grupo -S-alquilo(C₁-C₂) y R¹ es:



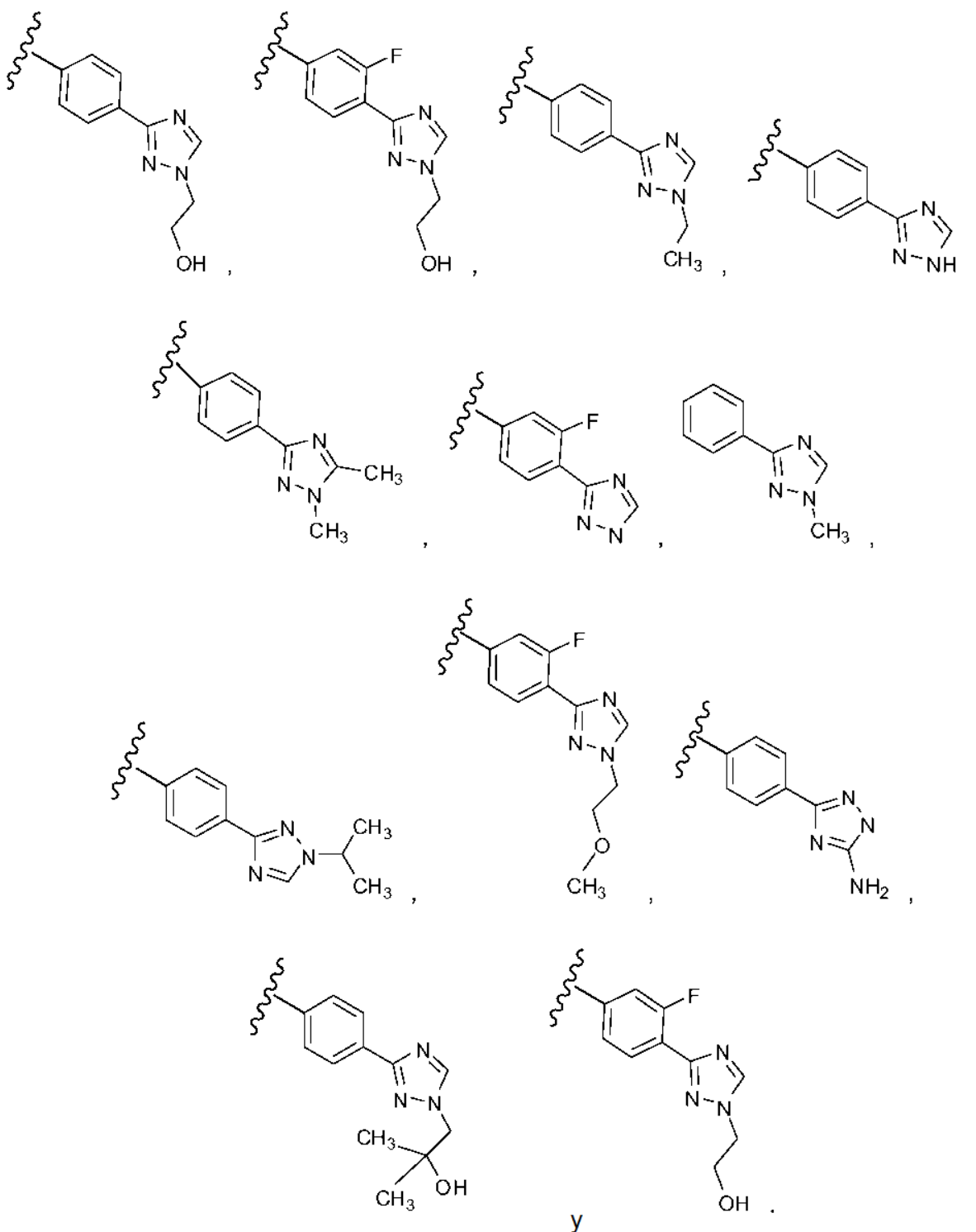
Q es:



15

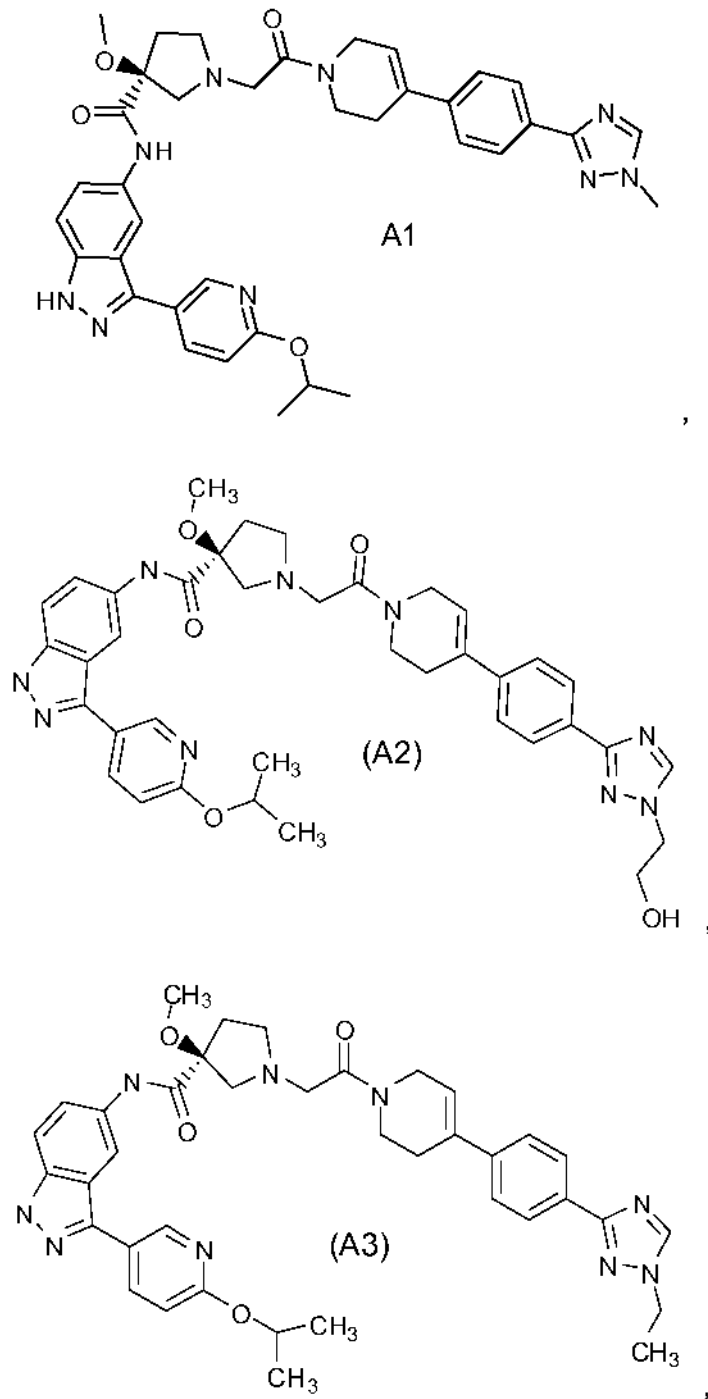
y

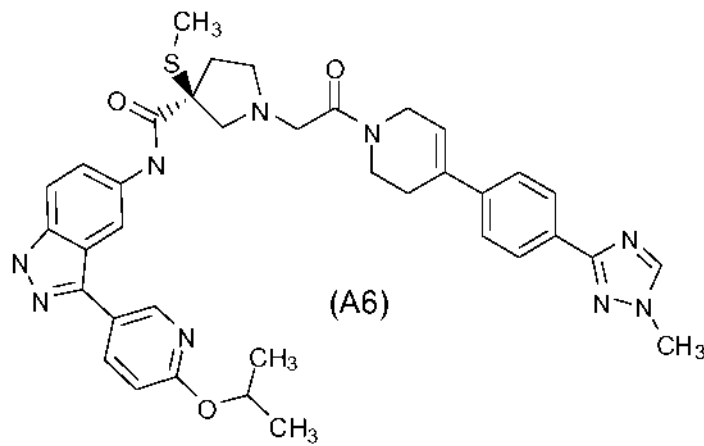
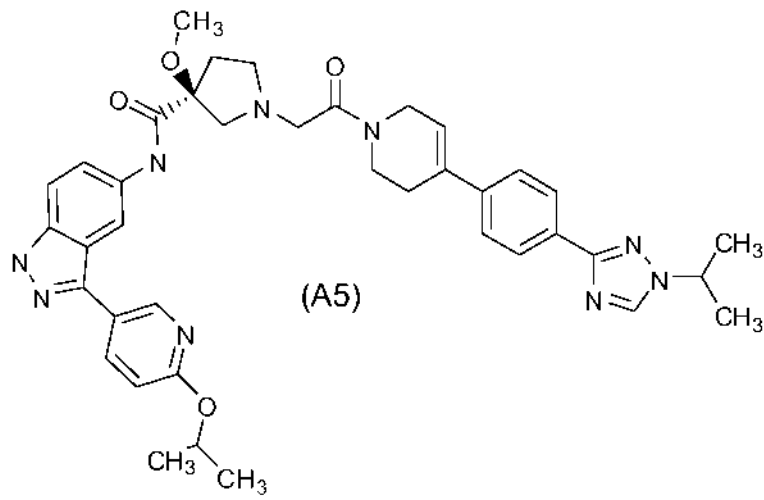
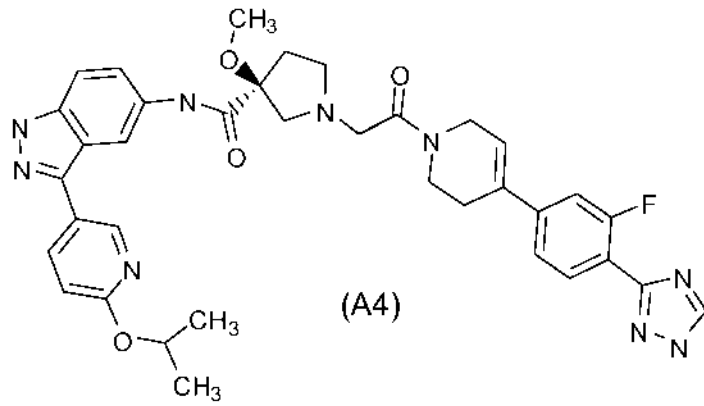
R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en:

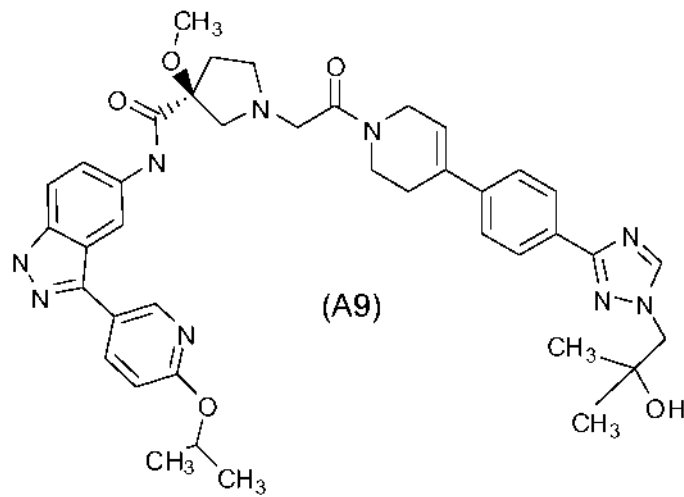
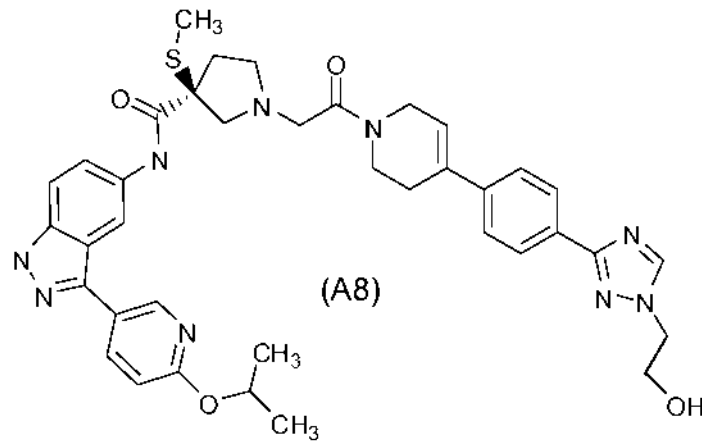
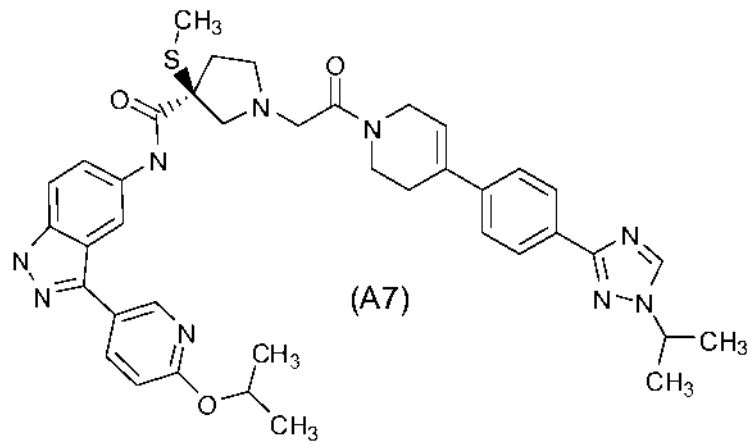


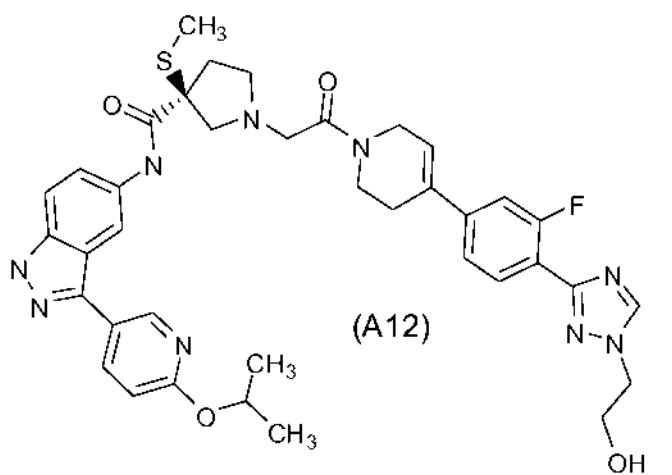
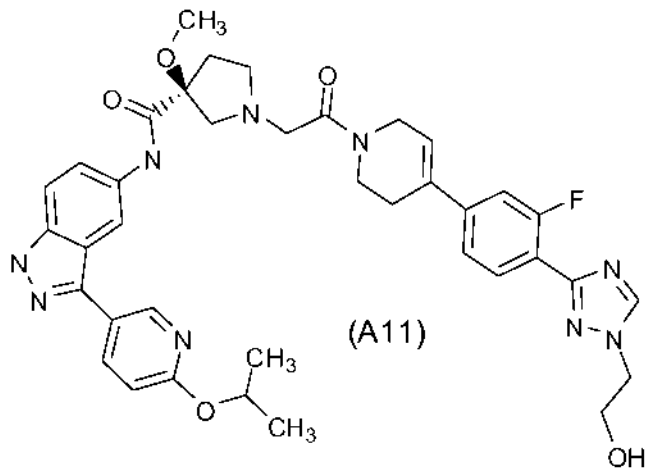
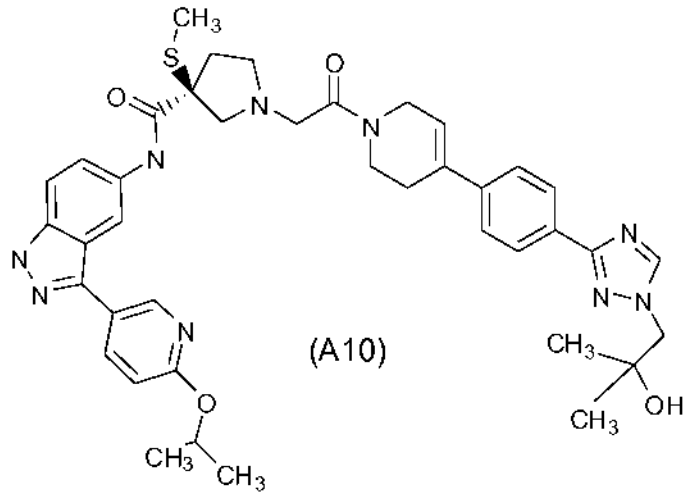
- 5 Otras realizaciones de la presente invención se refieren a una cualquiera de las realizaciones anteriores (por ejemplo, una cualquiera de las realizaciones números 1 a 46 o una cualquiera de las realizaciones que siguen a la realización número 46) en donde uno o más átomos de hidrógeno son deuterio.

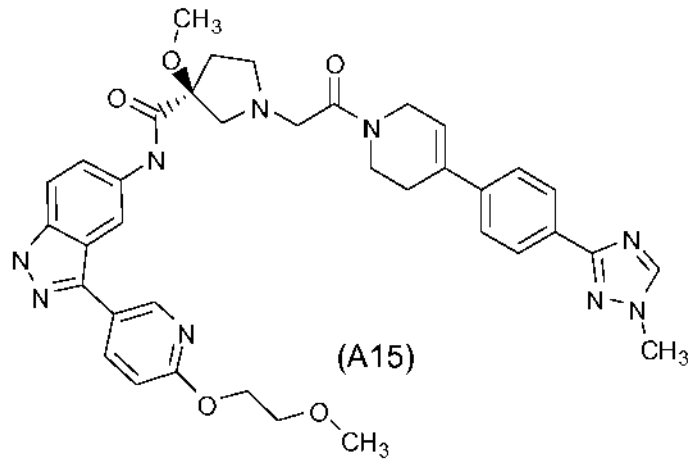
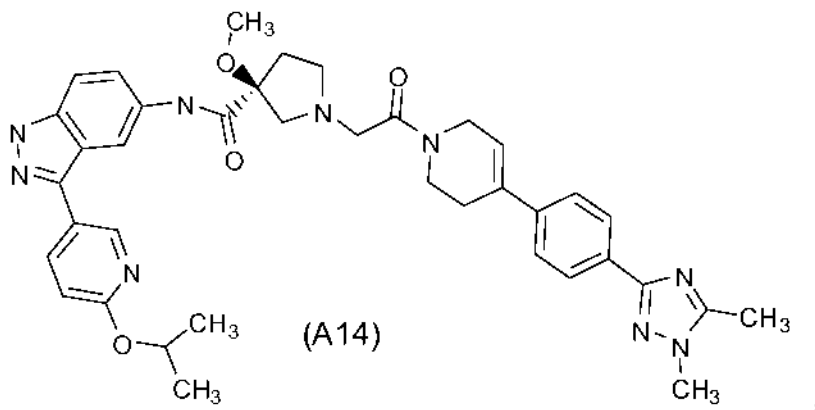
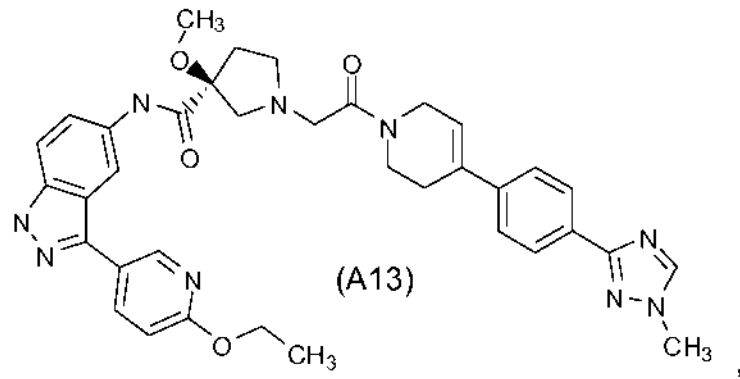
Los compuestos representativos de la presente invención incluyen, pero no están limitados a:

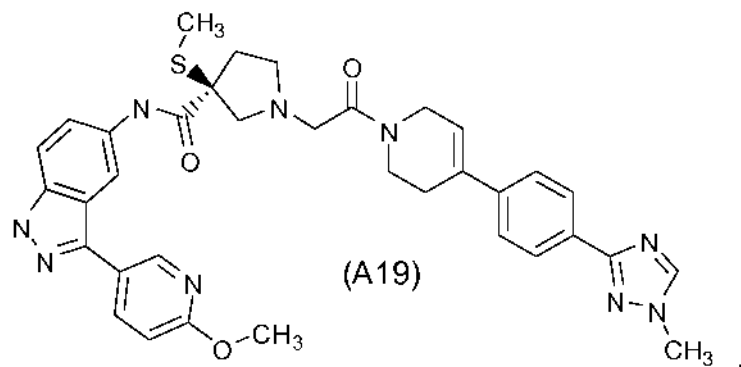
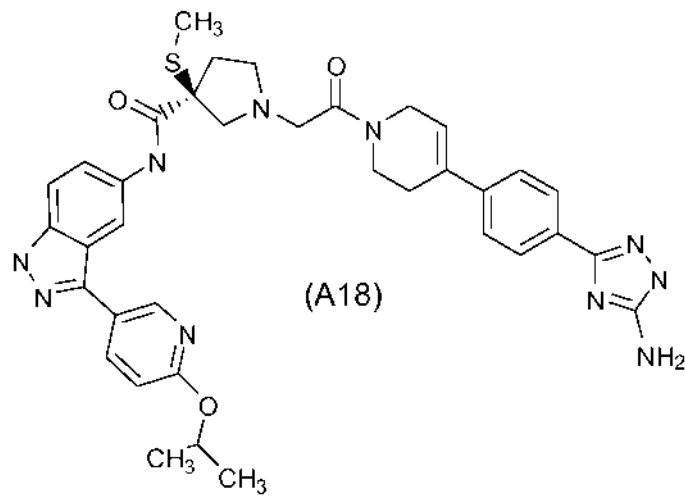
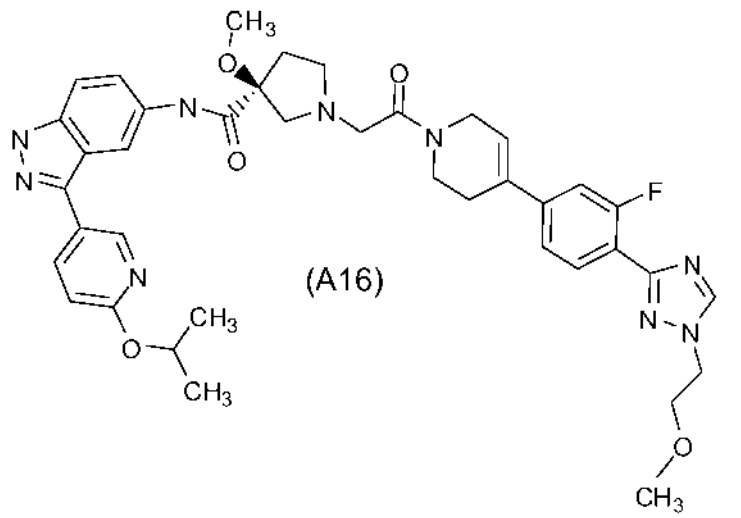


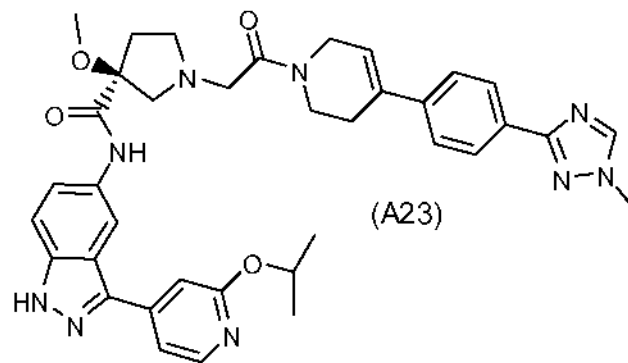
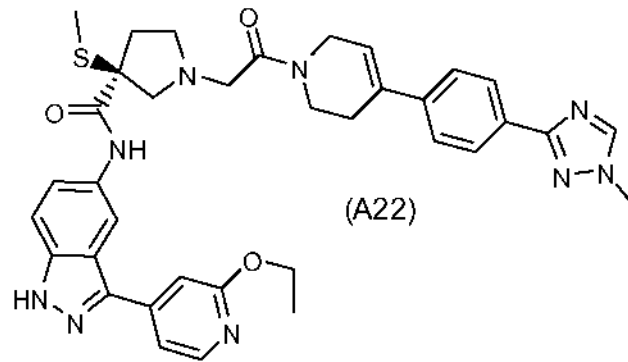
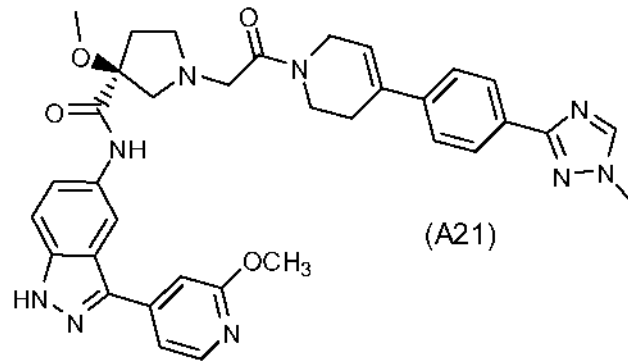
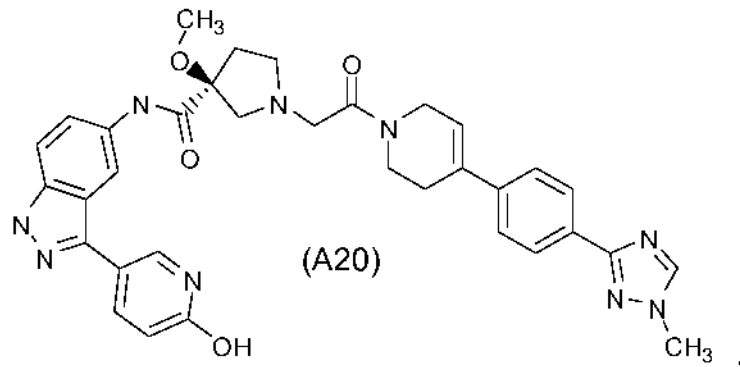


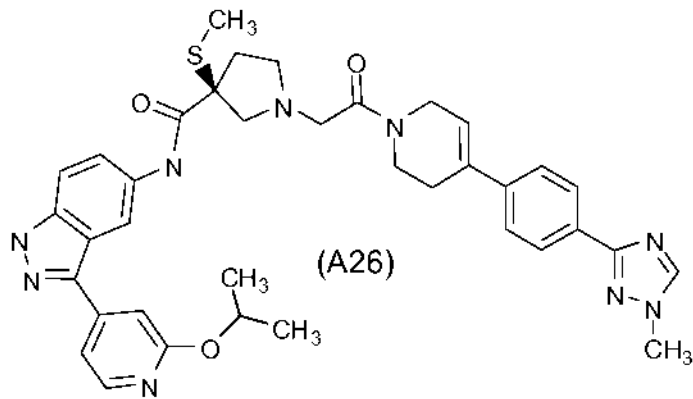
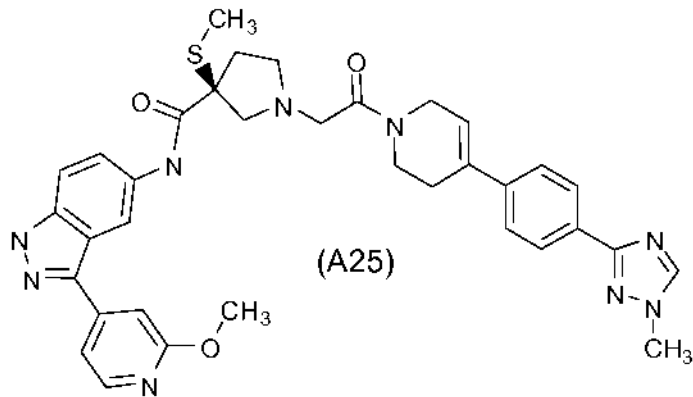
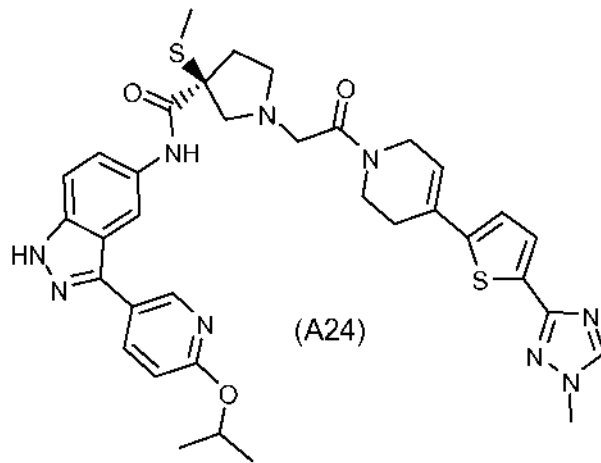


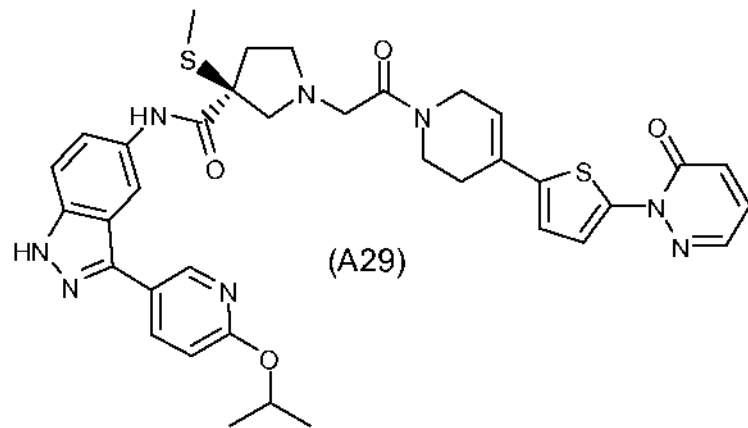
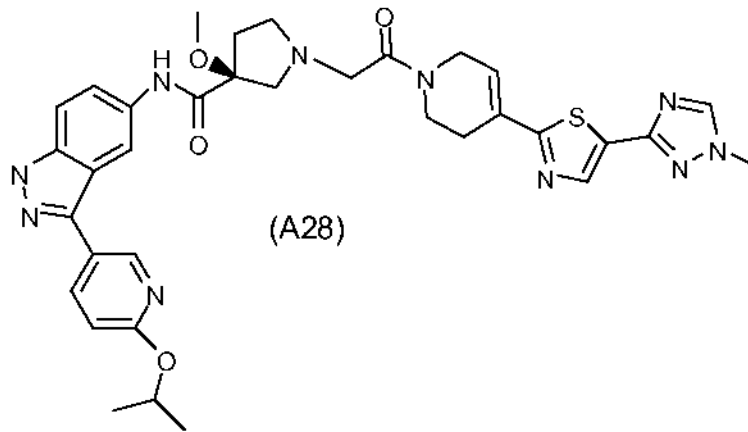
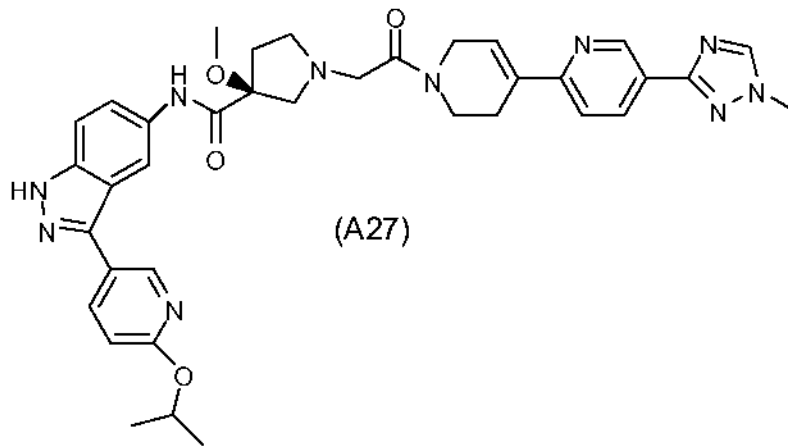


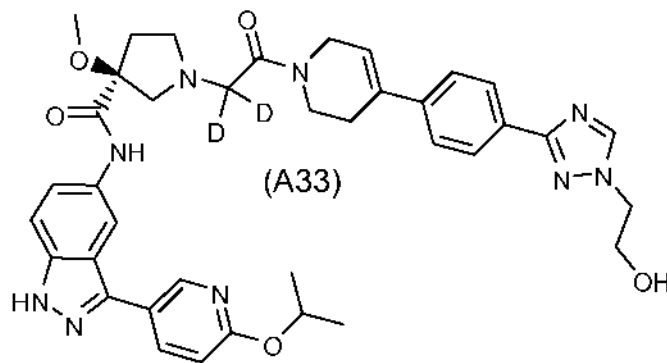
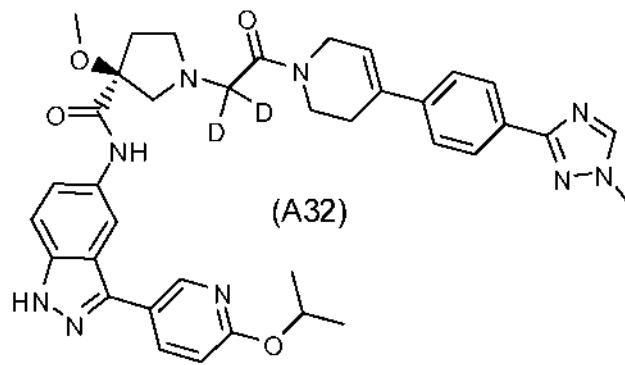
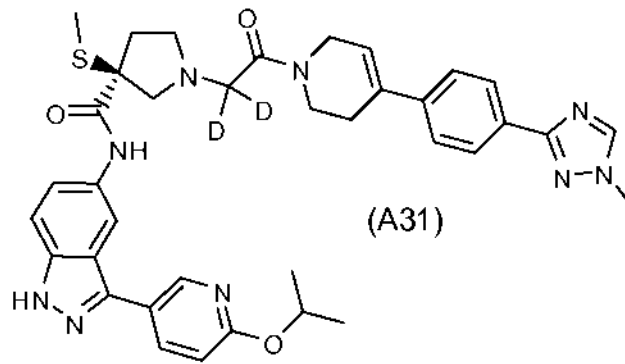
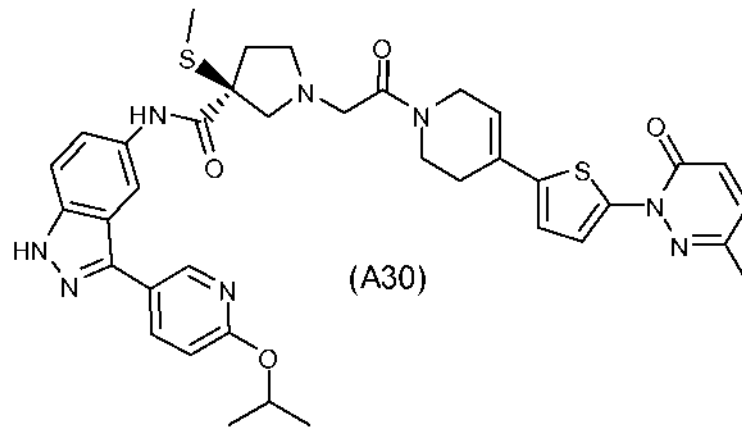


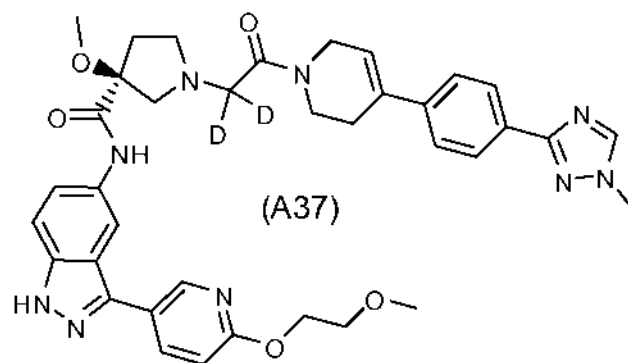
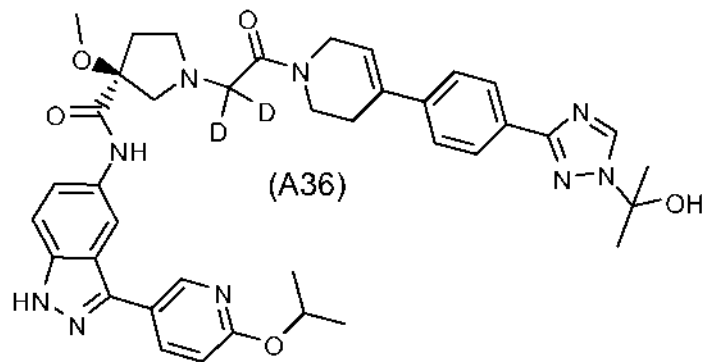
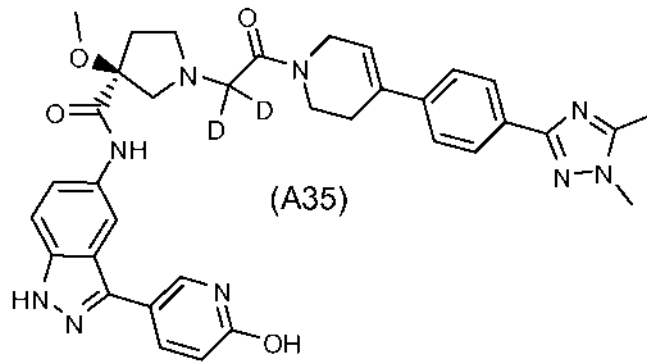
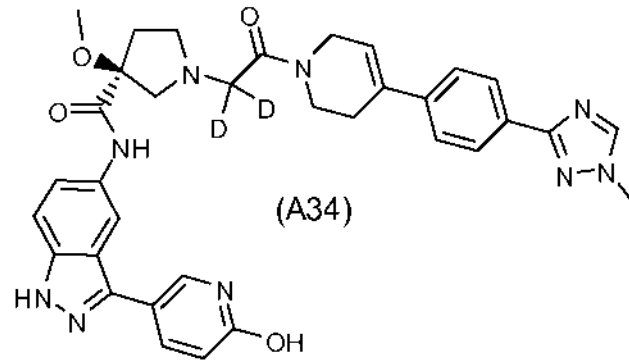


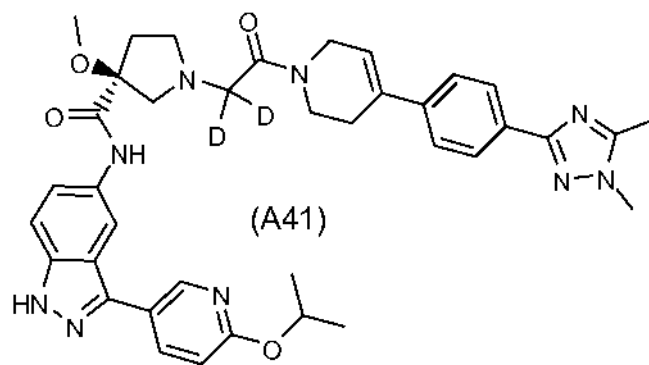
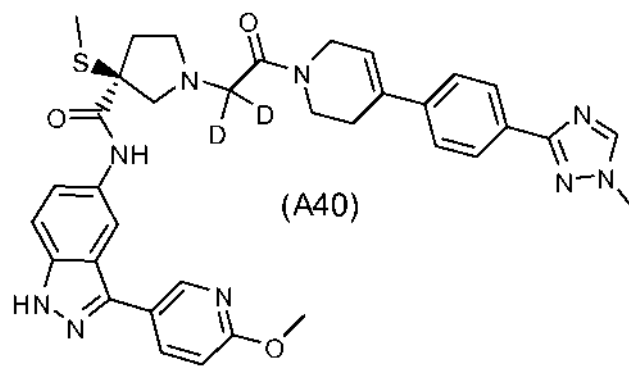
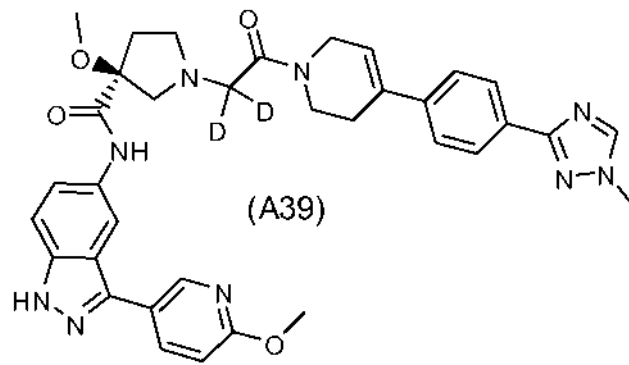
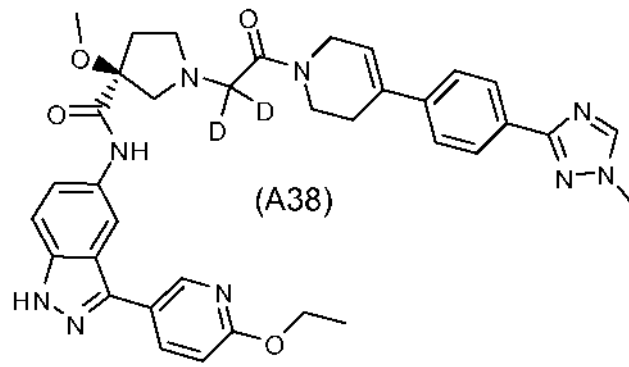


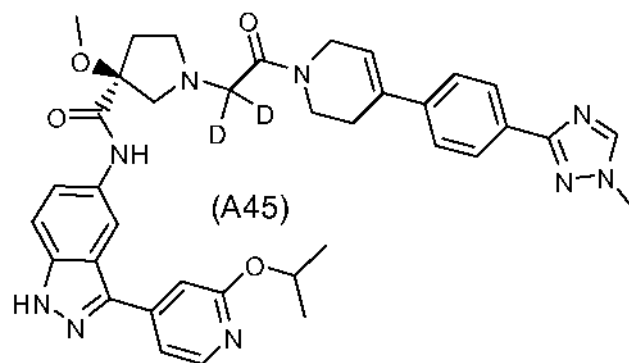
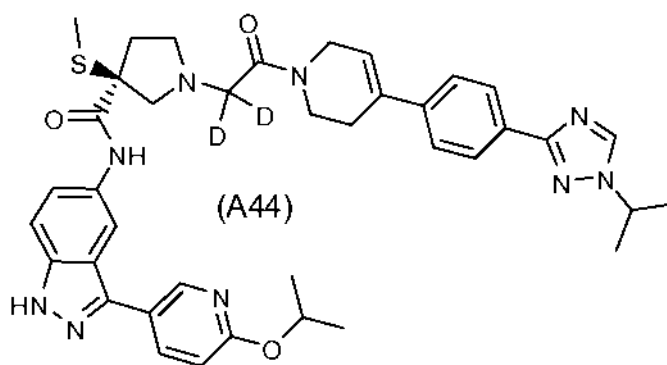
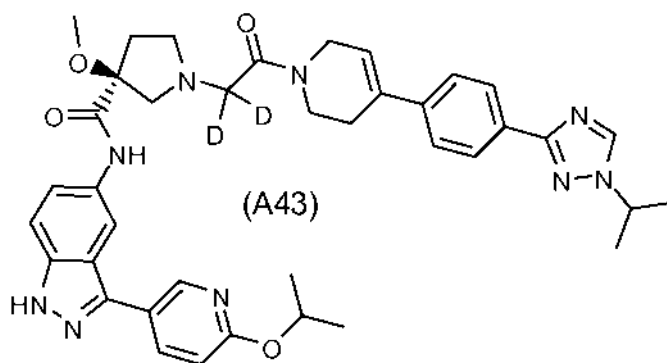
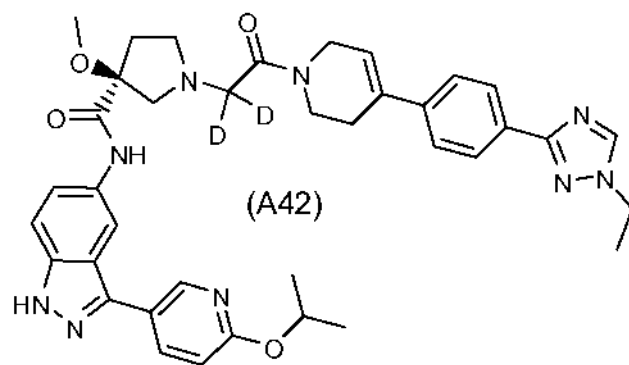


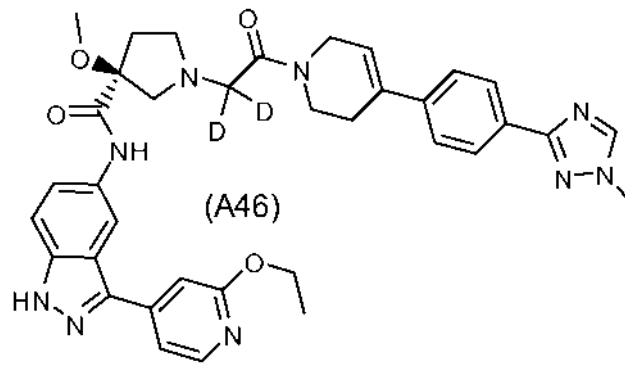




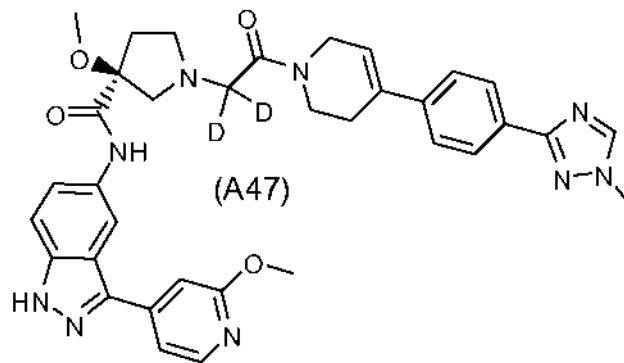






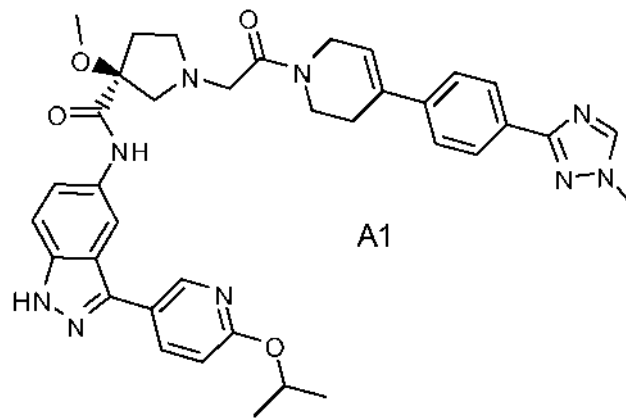


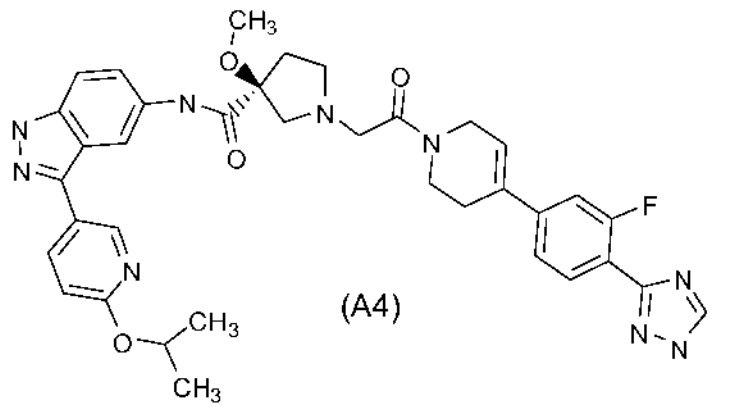
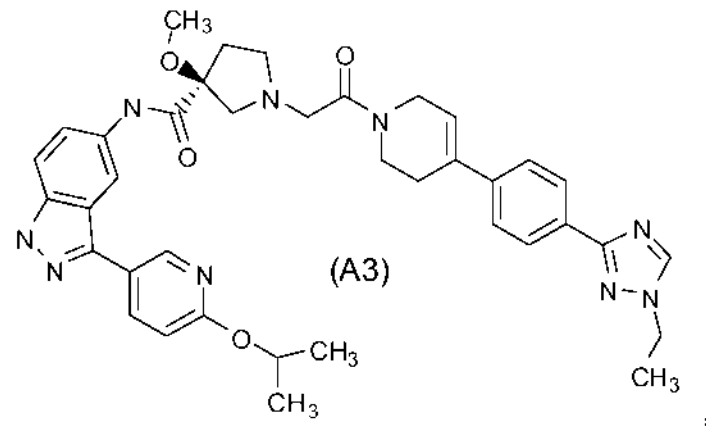
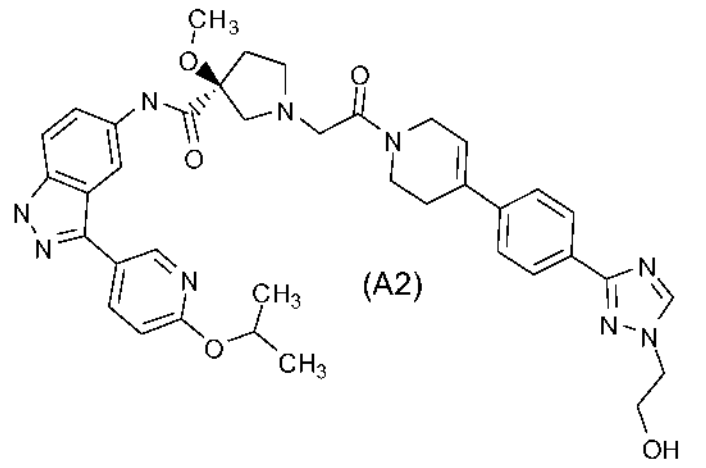
y

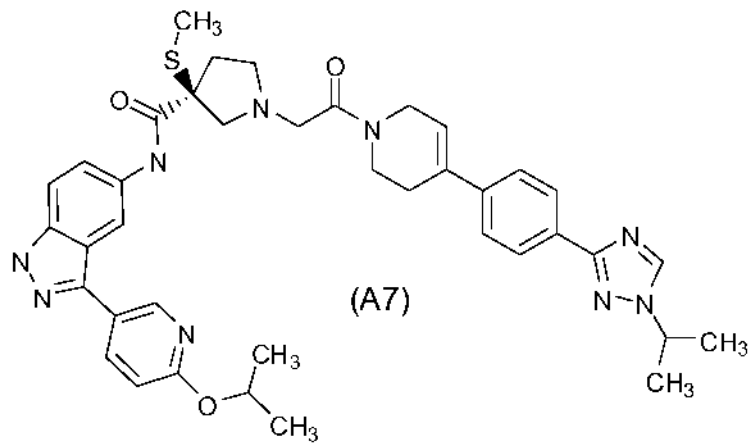
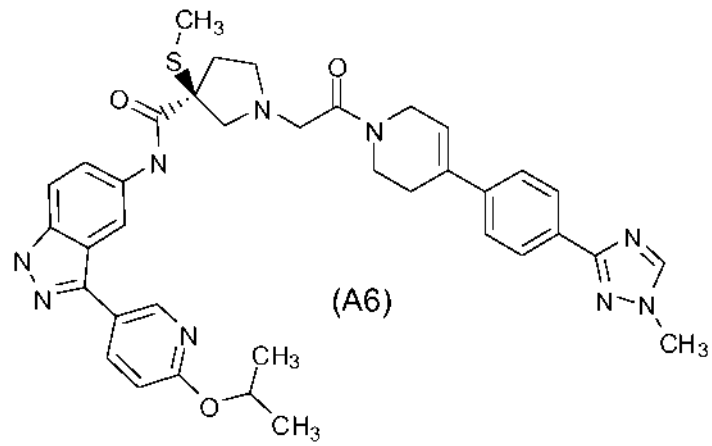
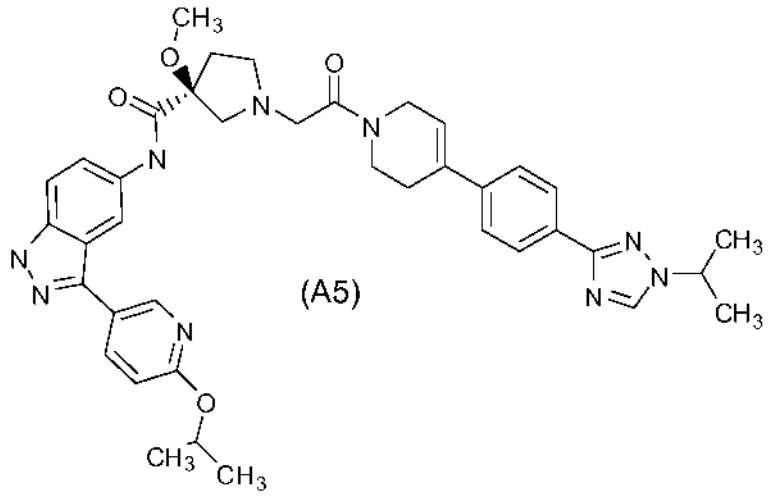


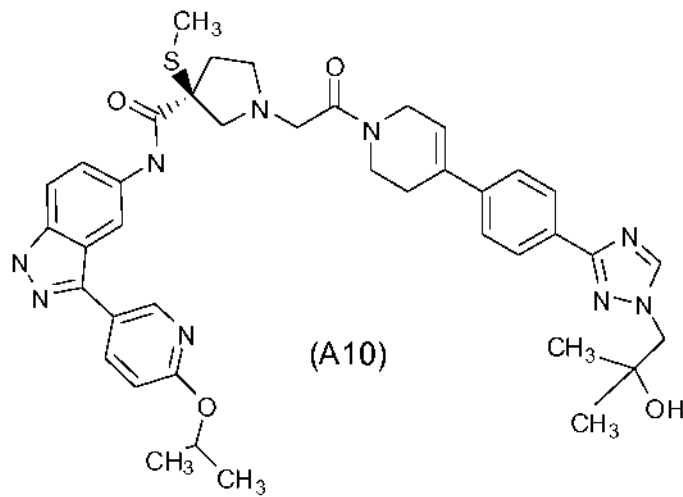
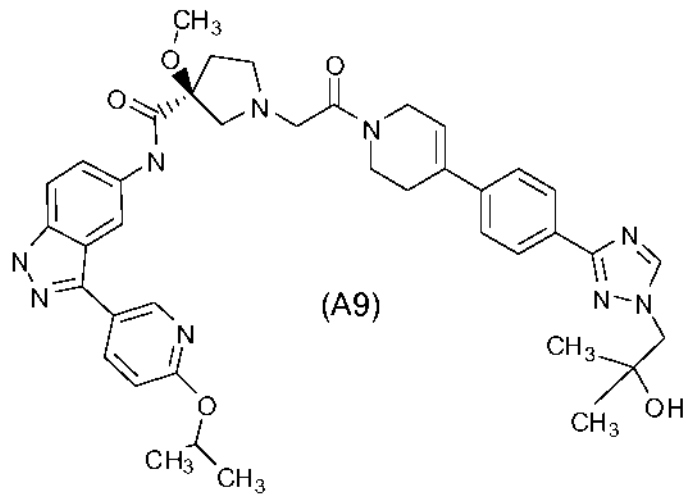
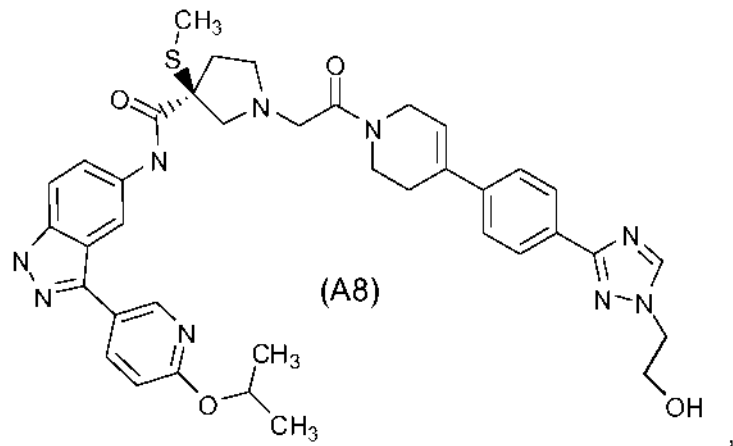
5

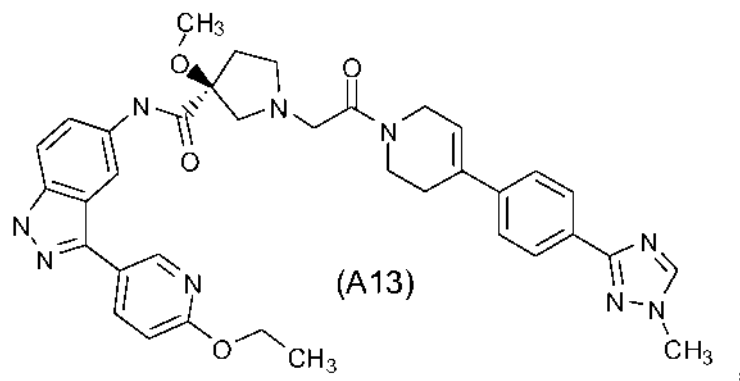
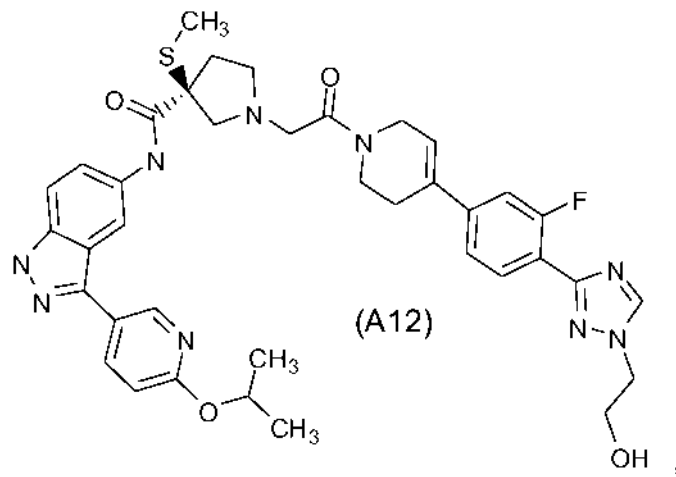
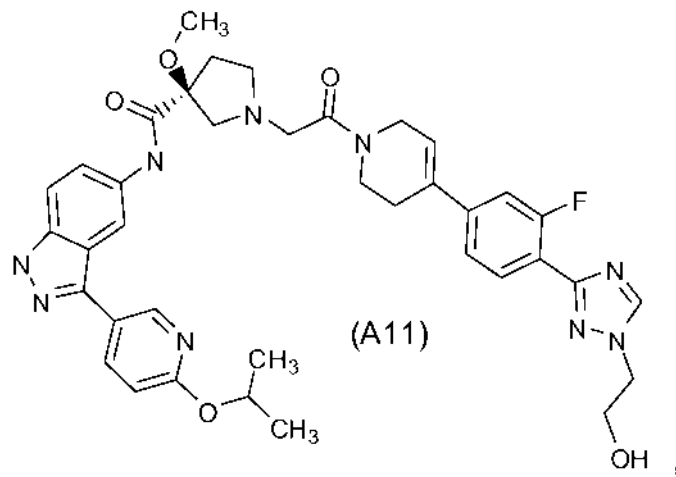
Los compuestos representativos de la presente invención incluyen, pero no están limitados a:

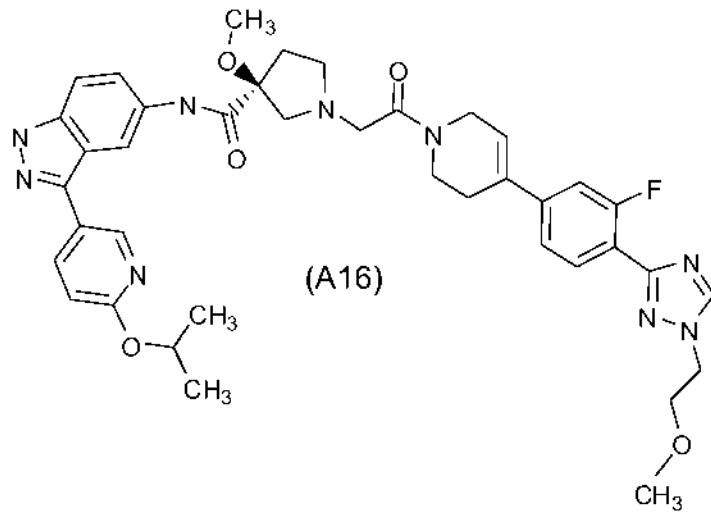
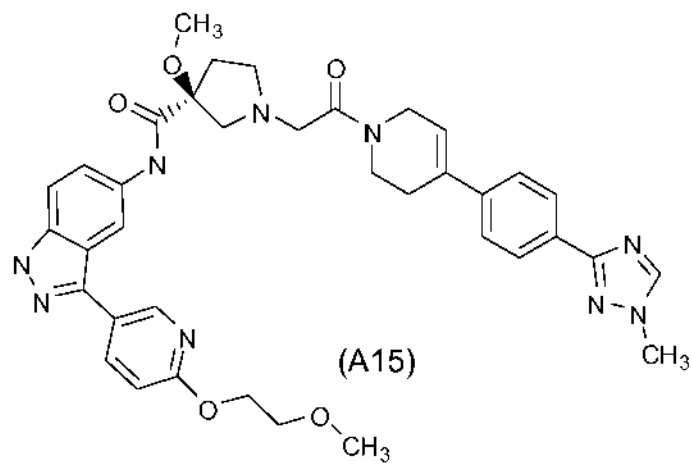
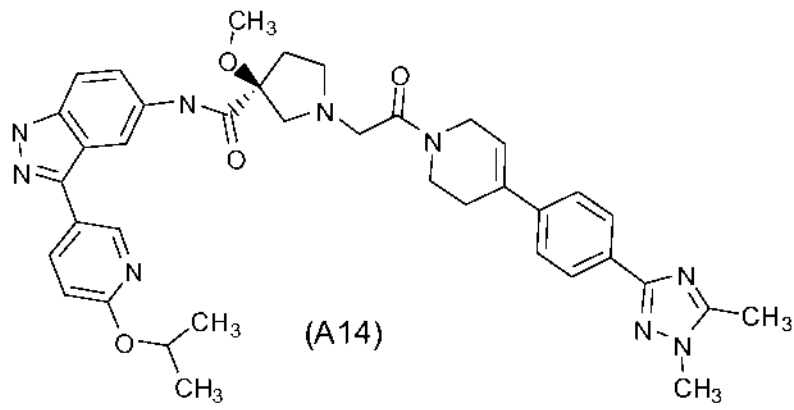


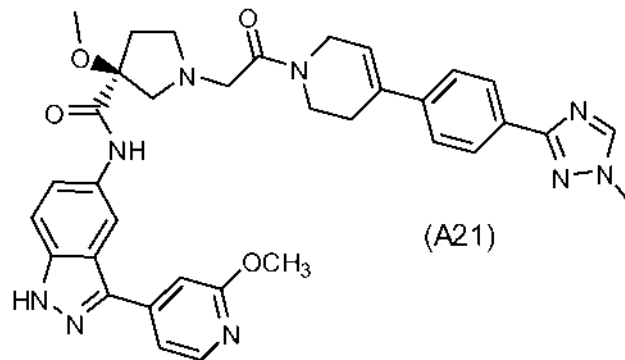
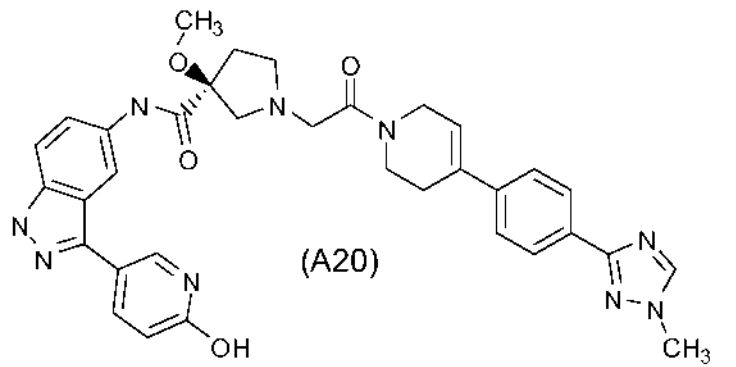
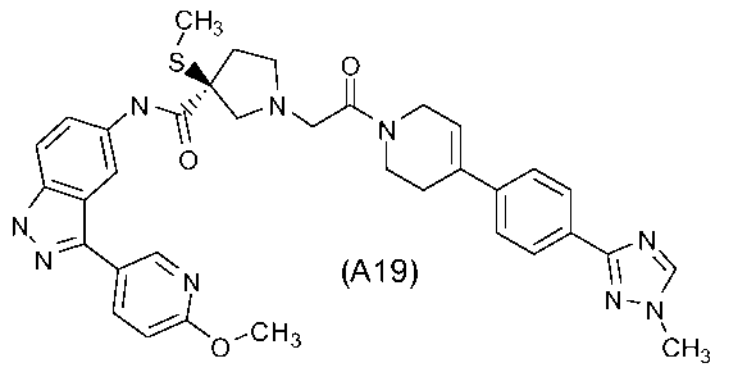
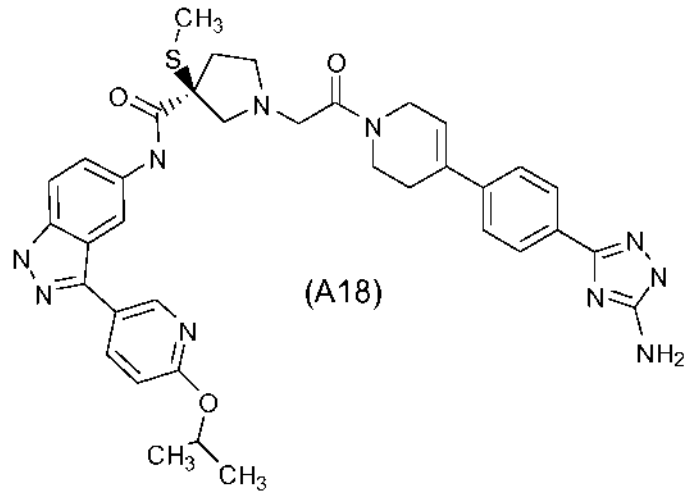


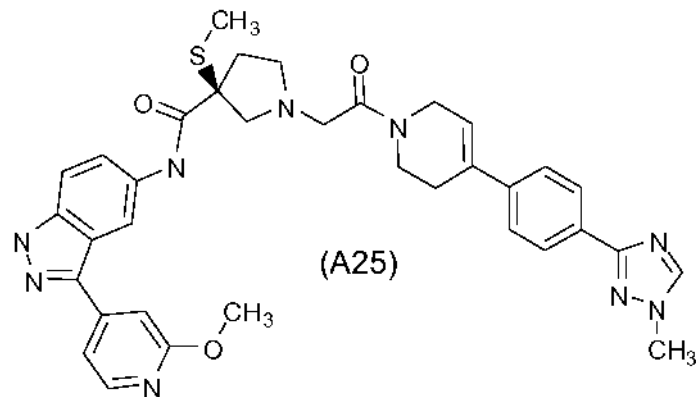
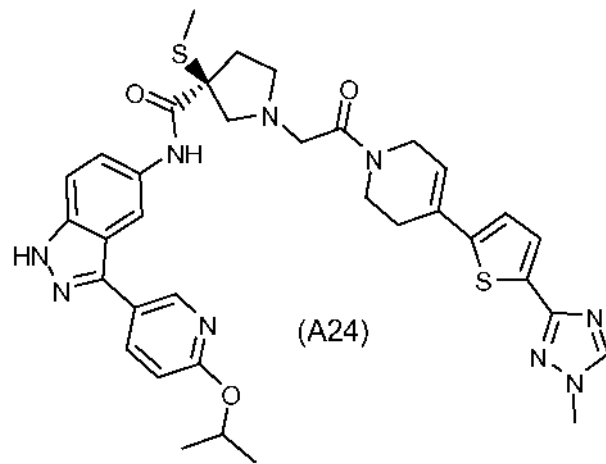
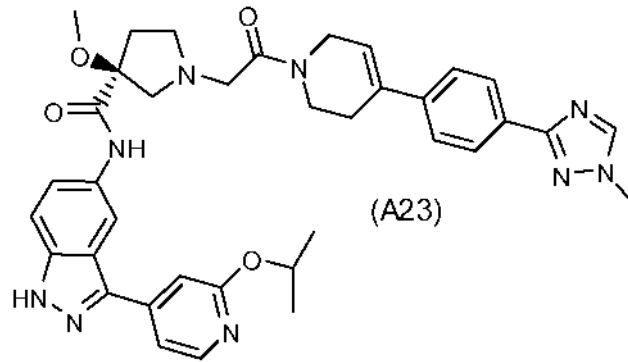
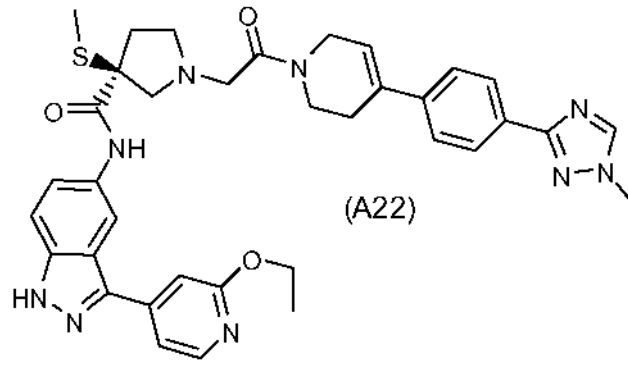


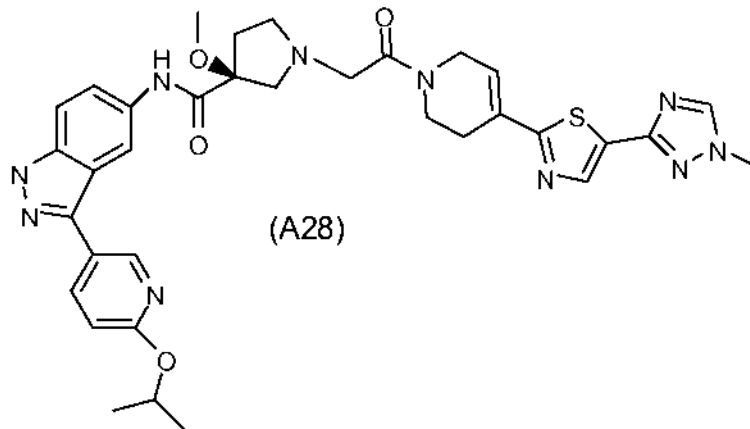
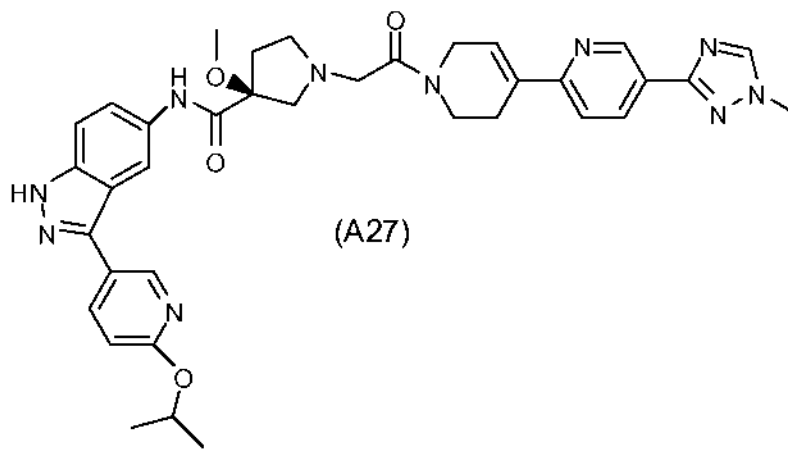
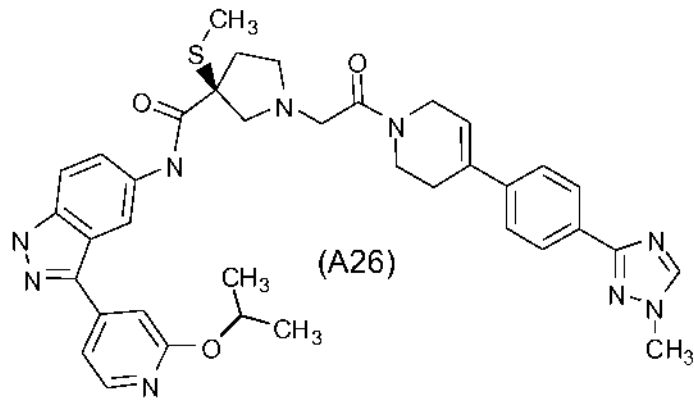


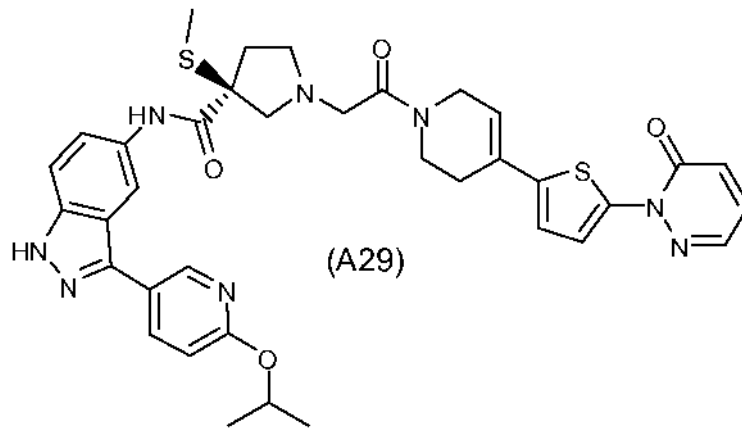




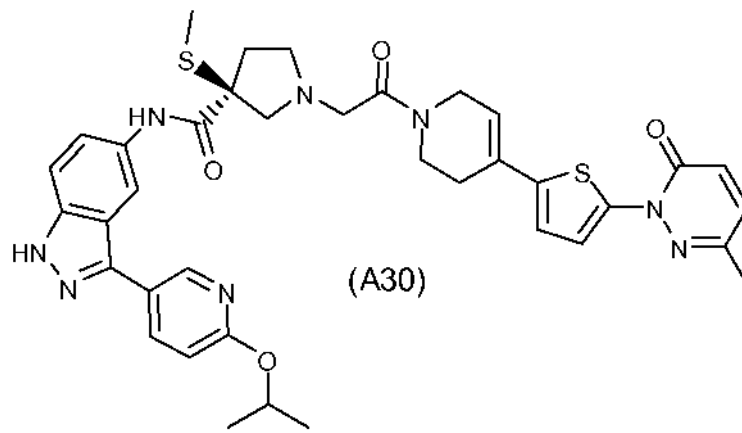






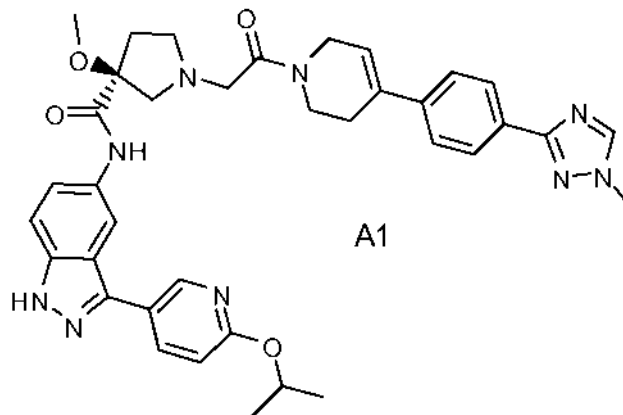


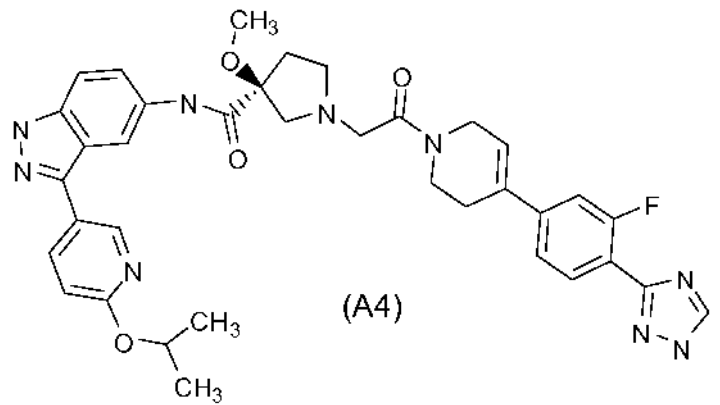
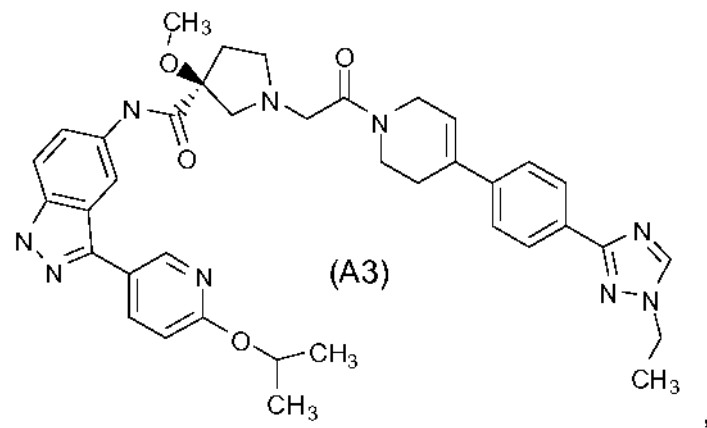
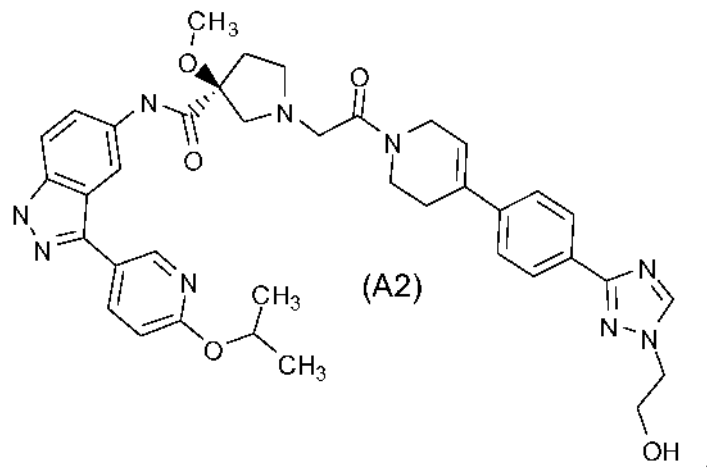
y

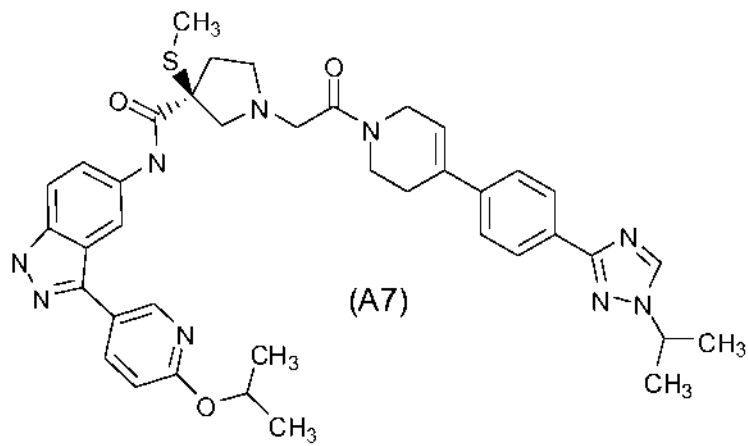
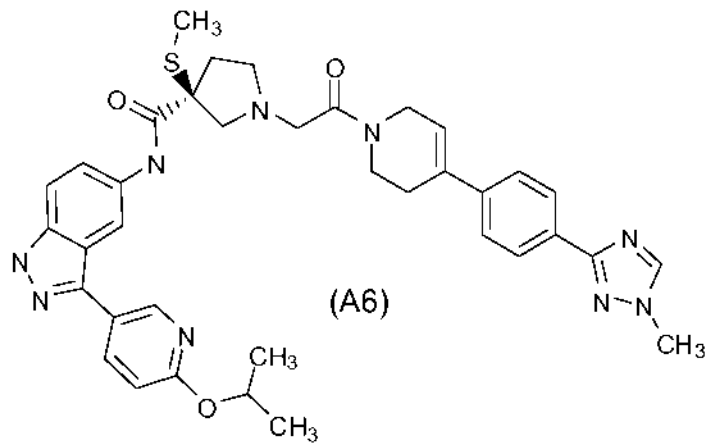
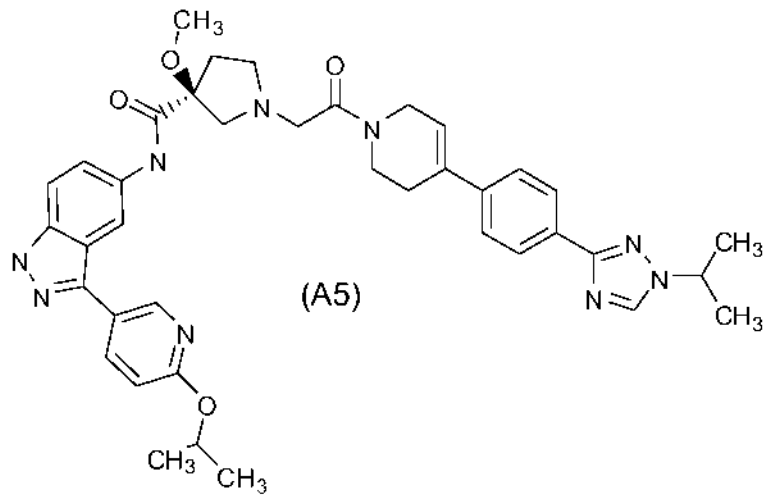


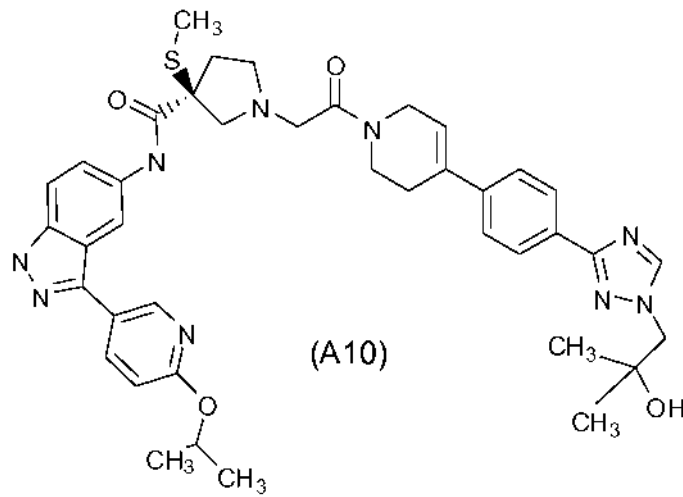
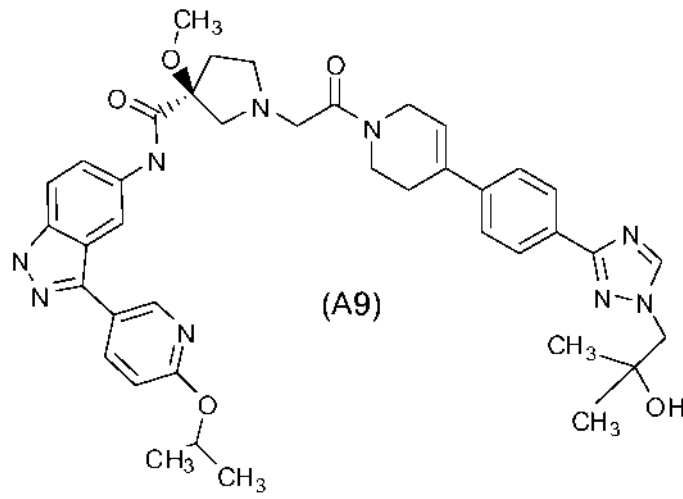
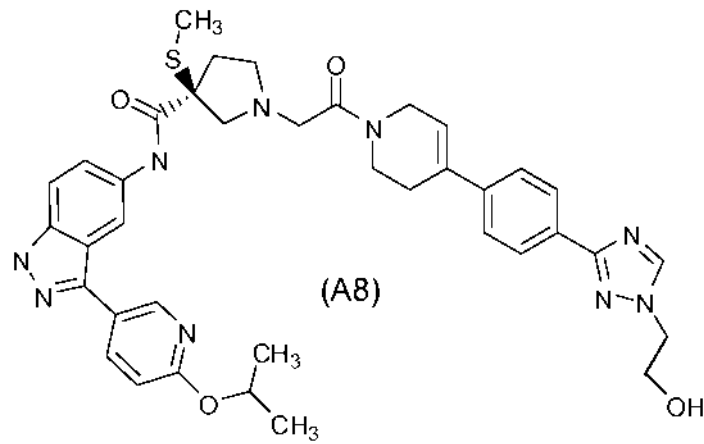
5

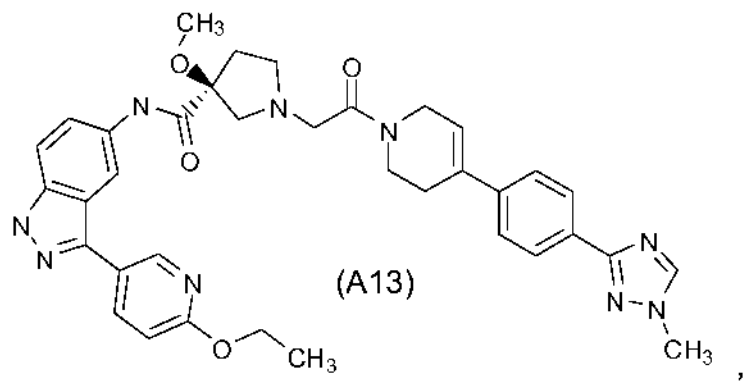
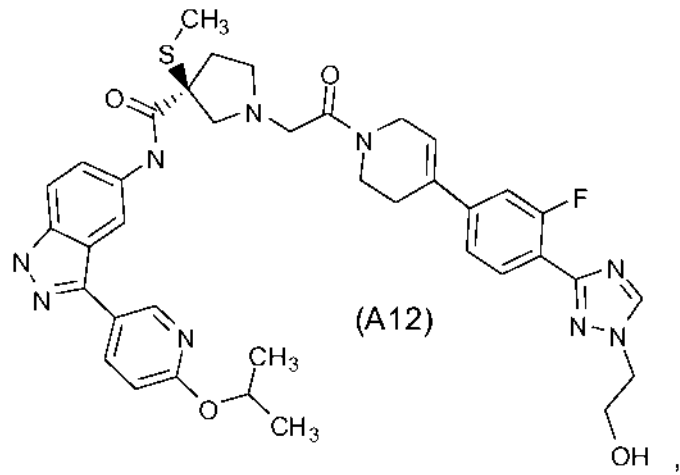
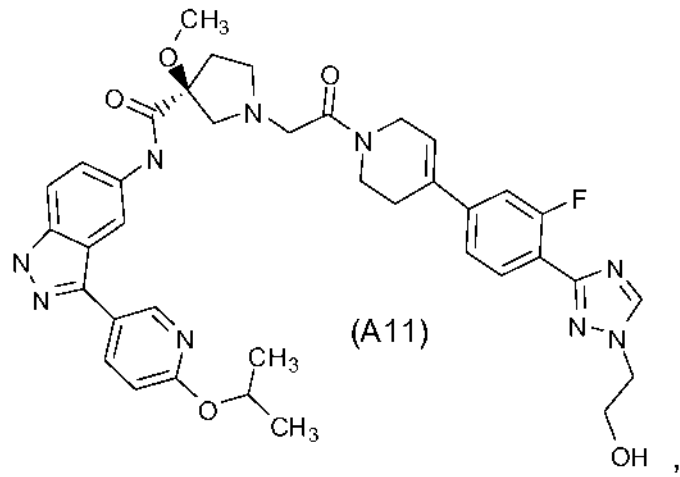
Los compuestos representativos de la presente invención incluyen, pero no están limitados a:

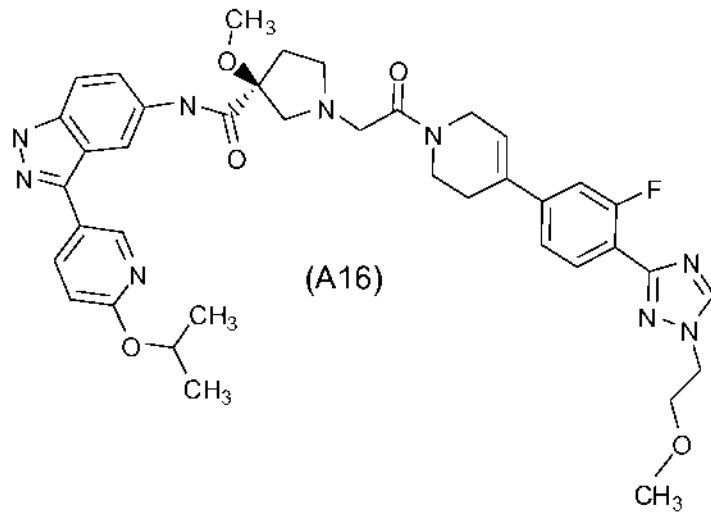
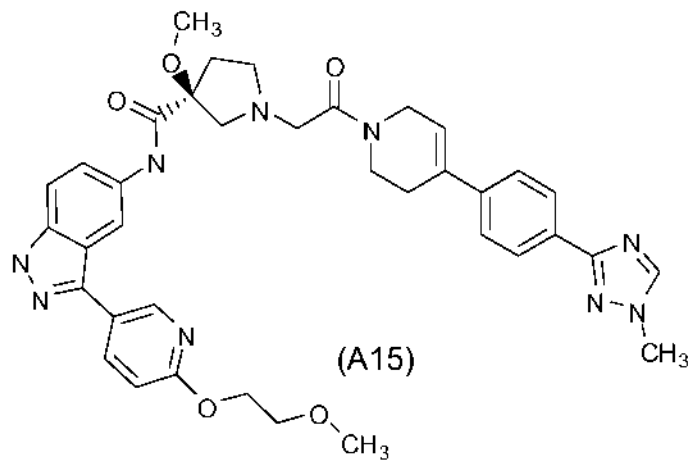
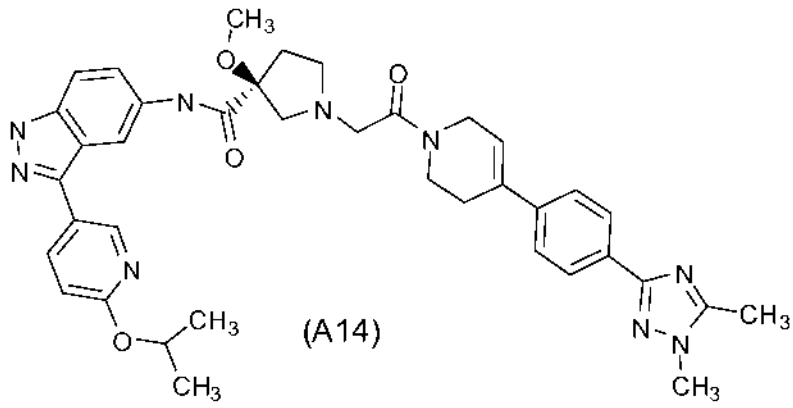


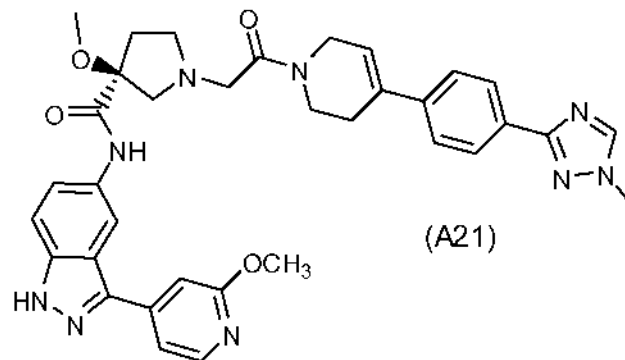
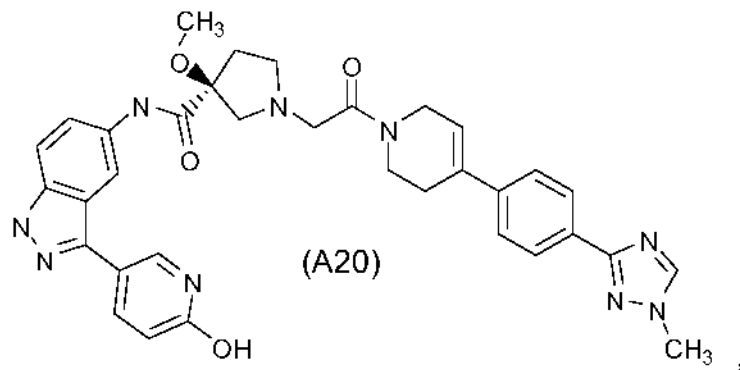
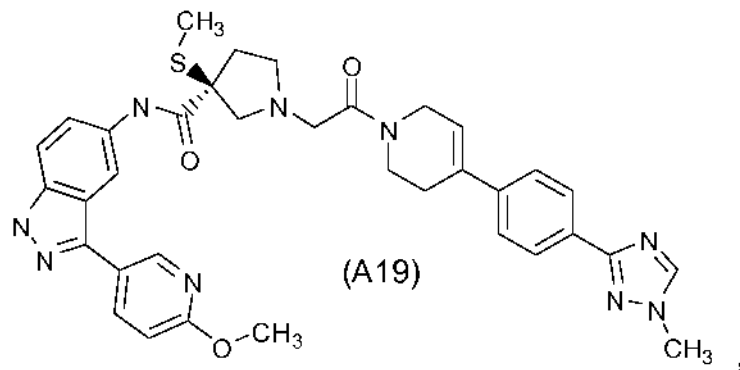
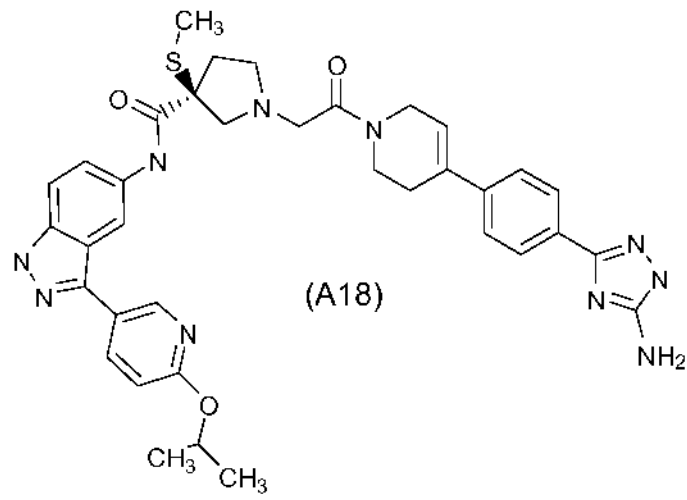


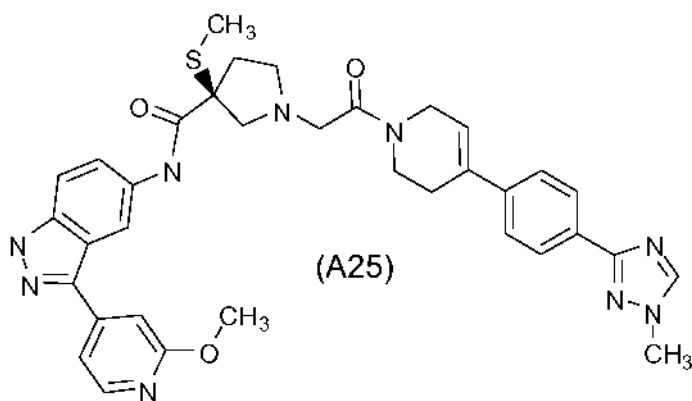
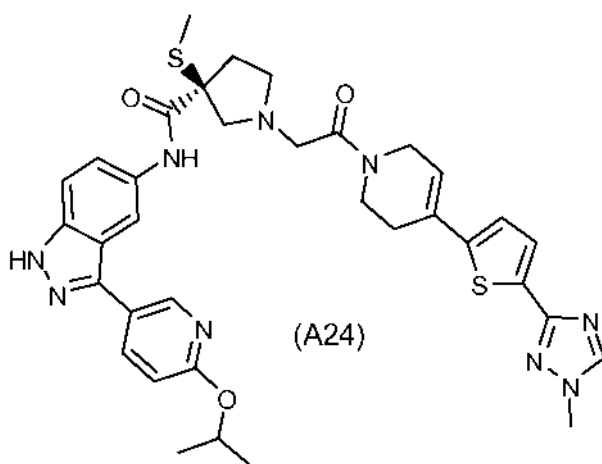
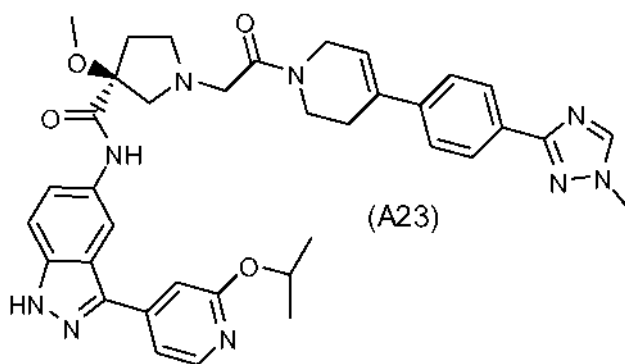
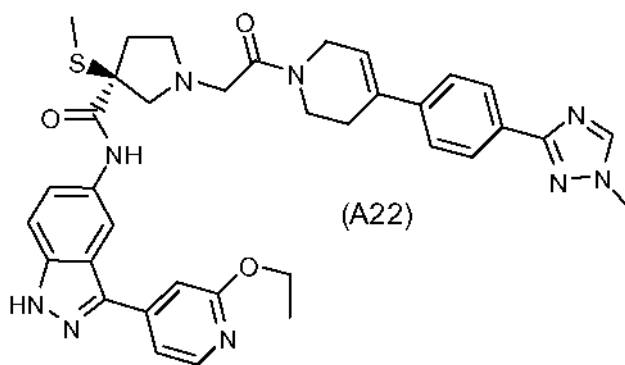


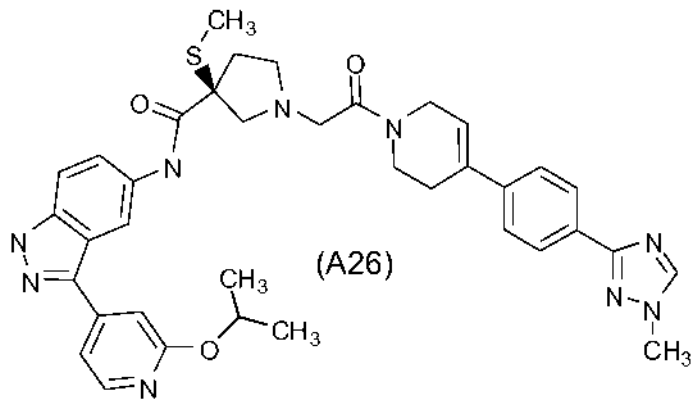




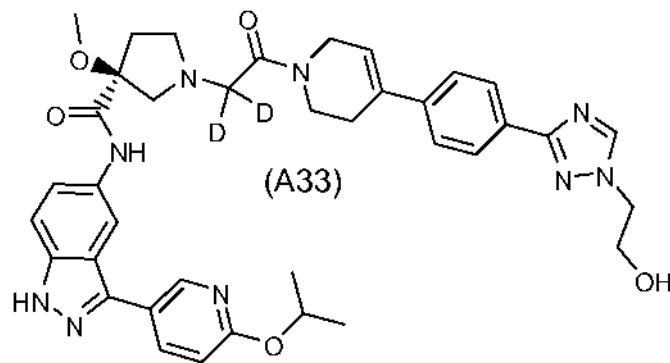
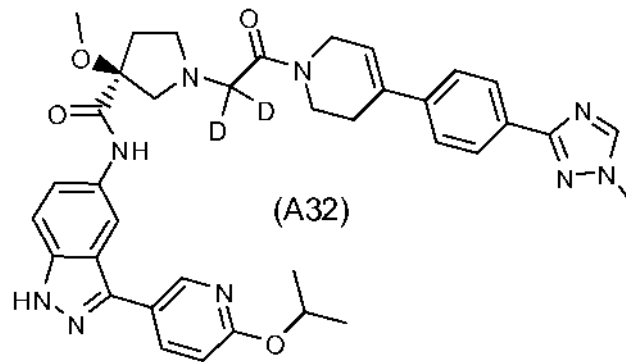
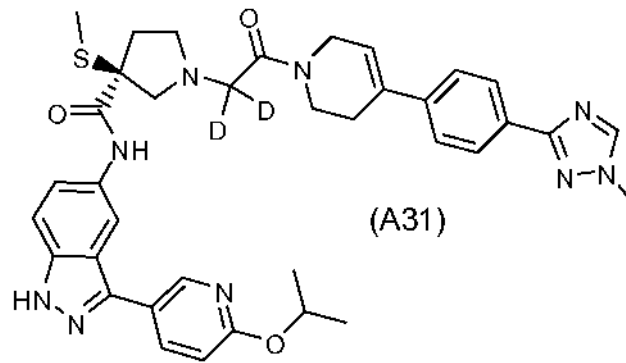


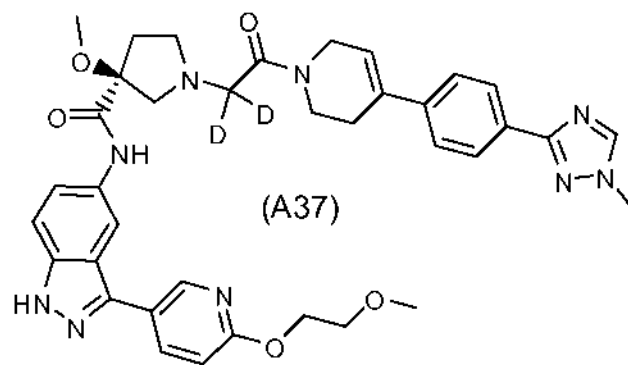
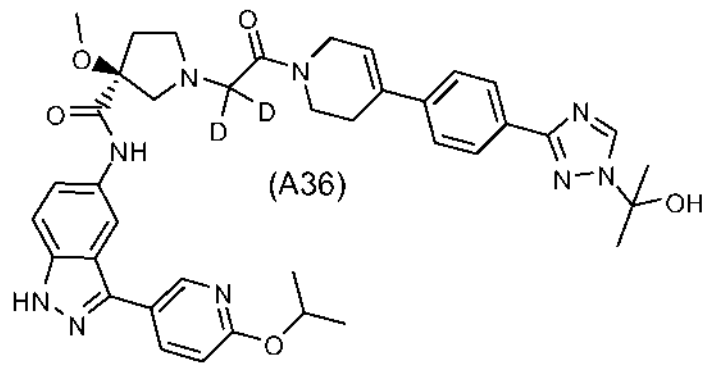
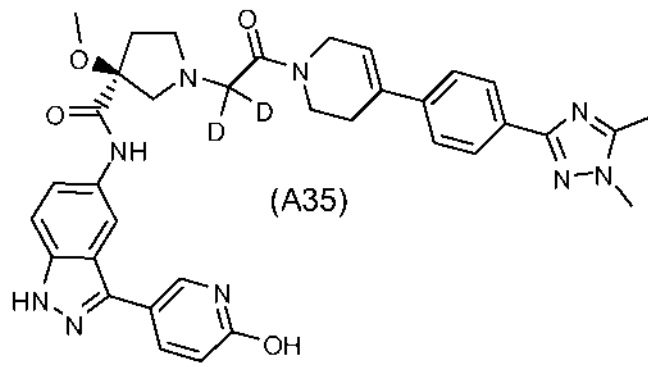
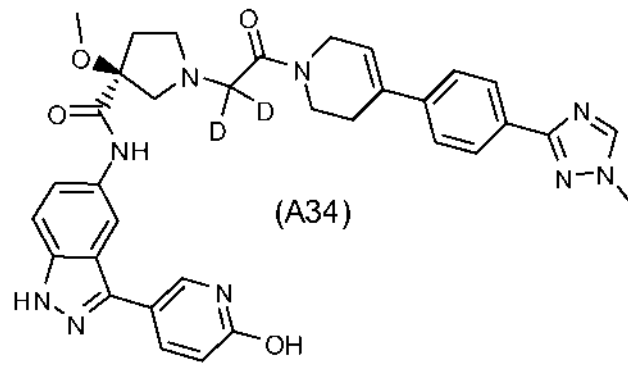


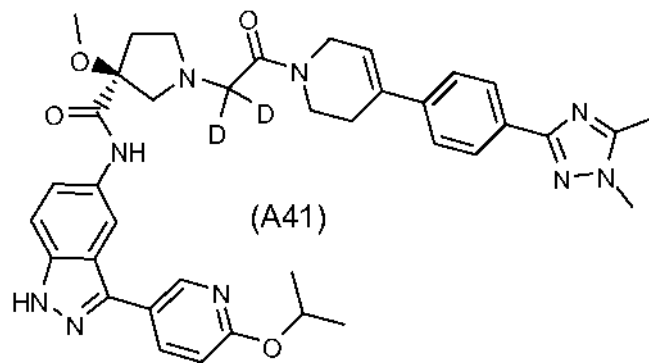
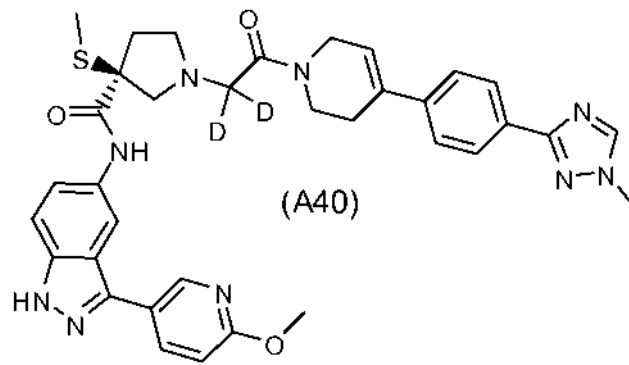
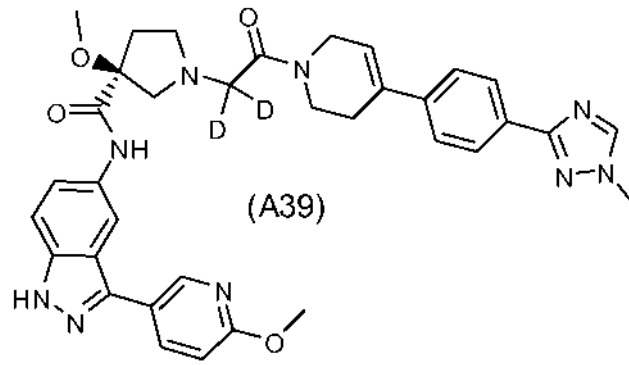
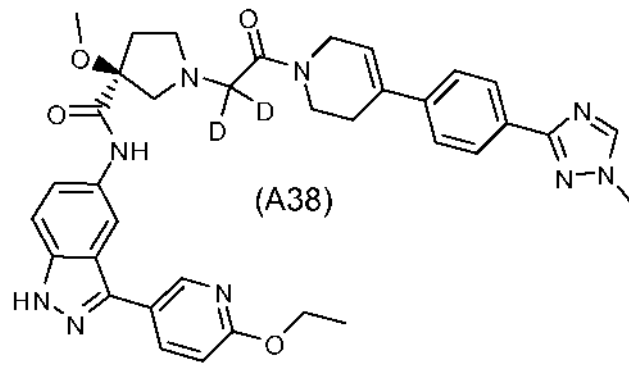


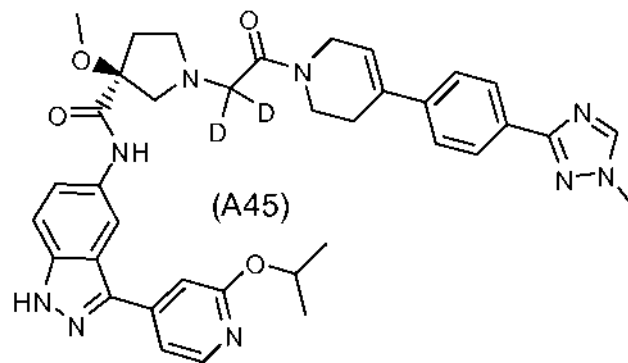
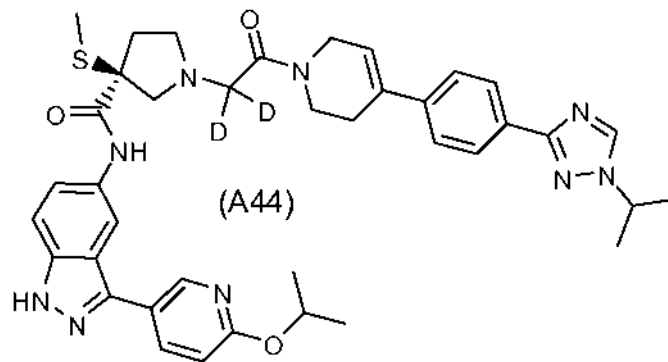
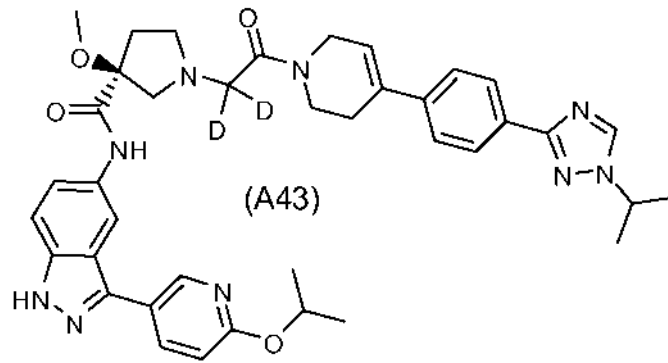
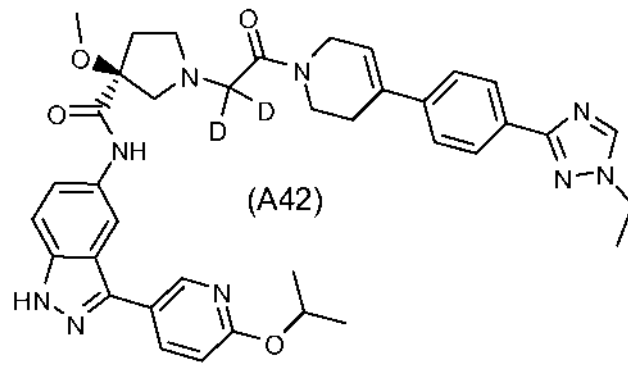


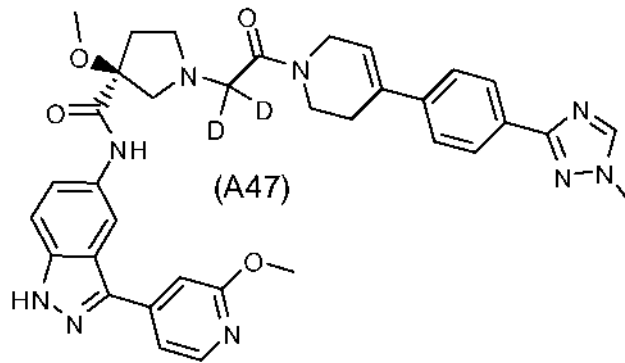
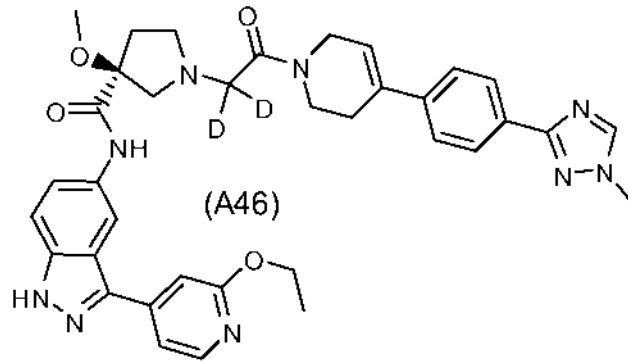
5 Los compuestos representativos de la presente invención en donde el hidrógeno se ha reemplazado por deuterio incluyen, pero no se limitan a:



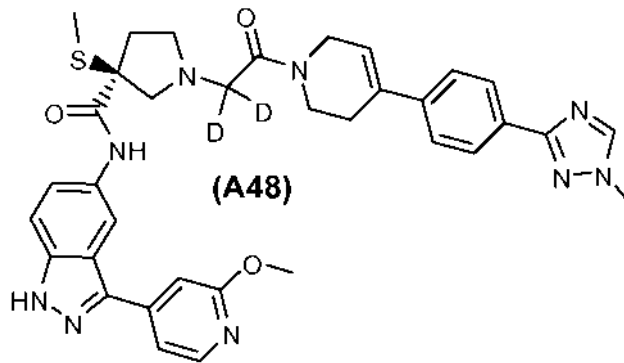








y



5

Otra realización de la presente invención se refiere al compuesto A1.

Otra realización de la presente invención se refiere al compuesto A2.

10

Otra realización de la presente invención se refiere al compuesto A3.

Otra realización de la presente invención se refiere al compuesto A4.

15

Otra realización de la presente invención se refiere al compuesto A5.

Otra realización de la presente invención se refiere al compuesto A6.

20

Otra realización de la presente invención se refiere al compuesto A7.

Otra realización de la presente invención se refiere al compuesto A8.

Otra realización de la presente invención se refiere al compuesto A9.

25

Otra realización de la presente invención se refiere al compuesto A10.

- Otra realización de la presente invención se refiere al compuesto A11.
- 5 Otra realización de la presente invención se refiere al compuesto A12.
- Otra realización de la presente invención se refiere al compuesto A13.
- Otra realización de la presente invención se refiere al compuesto A14.
- 10 Otra realización de la presente invención se refiere al compuesto A15.
- Otra realización de la presente invención se refiere al compuesto A16.
- Otra realización de la presente invención se refiere al compuesto A18.
- 15 Otra realización de la presente invención se refiere al compuesto A19.
- Otra realización de la presente invención se refiere al compuesto A20.
- 20 Otra realización de la presente invención se refiere al compuesto A21.
- Otra realización de la presente invención se refiere al compuesto A22.
- Otra realización de la presente invención se refiere al compuesto A23.
- 25 Otra realización de la presente invención se refiere al compuesto A24.
- Otra realización de la presente invención se refiere al compuesto A25.
- 30 Otra realización de la presente invención se refiere al compuesto A26.
- Otra realización de la presente invención se refiere al compuesto A27.
- Otra realización de la presente invención se refiere al compuesto A28.
- 35 Otra realización de la presente invención se refiere al compuesto A29.
- Otra realización de la presente invención se refiere al compuesto A30.
- 40 Otra realización de la presente invención se refiere al compuesto A31.
- Otra realización de la presente invención se refiere al compuesto A32.
- Otra realización de la presente invención se refiere al compuesto A33.
- 45 Otra realización de la presente invención se refiere al compuesto A34.
- Otra realización de la presente invención se refiere al compuesto A35.
- 50 Otra realización de la presente invención se refiere al compuesto A36.
- Otra realización de la presente invención se refiere al compuesto A37.
- Otra realización de la presente invención se refiere al compuesto A38.
- 55 Otra realización de la presente invención se refiere al compuesto A39.
- Otra realización de la presente invención se refiere al compuesto A40.
- 60 Otra realización de la presente invención se refiere al compuesto A41.
- Otra realización de la presente invención se refiere al compuesto A42.
- Otra realización de la presente invención se refiere al compuesto A43.
- 65 Otra realización de la presente invención se refiere al compuesto A44.

- Otra realización de la presente invención se refiere a un solvato del compuesto A16.
- Otra realización de la presente invención se refiere a un solvato del compuesto A18.
- 5 Otra realización de la presente invención se refiere a un solvato del compuesto A19.
- Otra realización de la presente invención se refiere a un solvato del compuesto A20.
- 10 Otra realización de la presente invención se refiere a un solvato del compuesto A21.
- Otra realización de la presente invención se refiere a un solvato del compuesto A22.
- Otra realización de la presente invención se refiere a un solvato del compuesto A23.
- 15 Otra realización de la presente invención se refiere a un solvato del compuesto A24.
- Otra realización de la presente invención se refiere a un solvato del compuesto A25.
- Otra realización de la presente invención se refiere a un solvato del compuesto A26.
- 20 Otra realización de la presente invención se refiere a un solvato del compuesto A27.
- Otra realización de la presente invención se refiere a un solvato del compuesto A28.
- 25 Otra realización de la presente invención se refiere a un solvato del compuesto A29.
- Otra realización de la presente invención se refiere a un solvato del compuesto A30.
- Otra realización de la presente invención se refiere a un solvato del compuesto A31.
- 30 Otra realización de la presente invención se refiere a un solvato del compuesto A32.
- Otra realización de la presente invención se refiere a un solvato del compuesto A33.
- 35 Otra realización de la presente invención se refiere a un solvato del compuesto A34.
- Otra realización de la presente invención se refiere a un solvato del compuesto A35.
- Otra realización de la presente invención se refiere a un solvato del compuesto A36.
- 40 Otra realización de la presente invención se refiere a un solvato del compuesto A37.
- Otra realización de la presente invención se refiere a un solvato del compuesto A38.
- 45 Otra realización de la presente invención se refiere a un solvato del compuesto A39.
- Otra realización de la presente invención se refiere a un solvato del compuesto A40.
- Otra realización de la presente invención se refiere a un solvato del compuesto A41.
- 50 Otra realización de la presente invención se refiere a un solvato del compuesto A42.
- Otra realización de la presente invención se refiere a un solvato del compuesto A43.
- 55 Otra realización de la presente invención se refiere a un solvato del compuesto A44.
- Otra realización de la presente invención se refiere a un solvato del compuesto A45.
- Otra realización de la presente invención se refiere a un solvato del compuesto A46.
- 60 Otra realización de la presente invención se refiere a un solvato del compuesto A47.
- Otra realización de la presente invención se refiere a un solvato del compuesto A48.
- 65 Otras realizaciones de la presente invención se refieren a una cualquiera de las realizaciones de fórmula 1.0 en donde el compuesto está en forma pura y aislada.

- Otras realizaciones de la presente invención se refieren a una cualquiera de las realizaciones de fórmula 1.0 en donde el compuesto está en forma pura.
- 5 Otras realizaciones de la presente invención se refieren a una cualquiera de las realizaciones de fórmula 1.0 en donde el compuesto está en forma aislada.
- Otras realizaciones de la presente invención se refieren a uno cualquiera de los compuestos de A1 a A16 y de A18 a A48 en forma pura y aislada.
- 10 Otras realizaciones de la presente invención se refieren a uno cualquiera de los compuestos de A1 a A16 y de A18 a A30 en forma pura y aislada.
- Otras realizaciones de la presente invención se refieren a uno cualquiera de los compuestos de A1 a A16 y de A18 a A26 en forma pura y aislada.
- 15 Otras realizaciones de la presente invención se refieren a uno cualquiera de los compuestos de A31 a A48 en forma pura y aislada.
- Otras realizaciones de la presente invención se refieren a uno cualquiera de los compuestos de A1 a A16 y de A18 a A48 en forma pura.
- 20 Otras realizaciones de la presente invención se refieren a uno cualquiera de los compuestos de A1 a A16 y de A18 a A30 en forma pura.
- 25 Otras realizaciones de la presente invención se refieren a uno cualquiera de los compuestos de A1 a A16 y de A18 a A26 en forma pura.
- Otras realizaciones de la presente invención se refieren a uno cualquiera de los compuestos de A31 a A48 en forma pura.
- 30 Otras realizaciones de la presente invención se refieren a uno cualquiera de los compuestos de A1 a A16 y de A18 a A48 en forma aislada.
- Otras realizaciones de la presente invención se refieren a uno cualquiera de los compuestos de A1 a A16 y de A18 a A30 en forma aislada.
- 35 Otras realizaciones de la presente invención se refieren a uno cualquiera de los compuestos de A1 a A16 y de A18 a A26 en forma aislada.
- 40 Otras realizaciones de la presente invención se refieren a uno cualquiera de los compuestos de A31 a A48 en forma aislada.
- Otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un compuesto (por ejemplo, 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1 y normalmente 1) de fórmula 1.0 (preferentemente de fórmula 1.1) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 45 Otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula 1.0 (preferentemente de fórmula 1.1) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 50 Otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un compuesto (por ejemplo, 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1 y normalmente 1) seleccionado entre el grupo que consiste en: A1 a A16 y A18 a A48 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 55 Otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un compuesto (por ejemplo, 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1 y normalmente 1) seleccionado entre el grupo que consiste en: A1 a A16 y A18 a A30 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- Otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un compuesto (por ejemplo, 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1 y normalmente 1) seleccionado entre el grupo que consiste en: A1 a A16 y A18 a A26 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 60 Otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un compuesto (por ejemplo, 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1 y normalmente 1) seleccionado entre el grupo que consiste en: A31 a A48 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 65

Otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en: A1 a A16 y A18 a A48 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 Otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en: A1 a A16 y A18 a A30 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 Otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en: A1 a A16 y A18 a A26 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 Otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en: A31 a A48 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 Otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un compuesto (por ejemplo, 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1 y normalmente 1) de fórmula 1.0 (preferentemente de fórmula 1.1), al menos otro (por ejemplo, 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1 y normalmente 1) principio activo farmacéuticamente activo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 Otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula 1.0 (preferentemente de fórmula 1.1), otro principio activo farmacéuticamente activo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 Otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un compuesto (por ejemplo, 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1 y normalmente 1) seleccionado entre el grupo que consiste en: A1 a A16 y A18 a A48, al menos otro (por ejemplo, 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1 y normalmente 1) principio activo farmacéuticamente activo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

35 Otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un compuesto (por ejemplo, 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1 y normalmente 1) seleccionado entre el grupo que consiste en: A1 a A16 y A18 a A30, al menos otro (por ejemplo, 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1 y normalmente 1) principio activo farmacéuticamente activo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

40 Otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un compuesto (por ejemplo, 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1 y normalmente 1) seleccionado entre el grupo que consiste en: A1 a A16 y A18 a A26, al menos otro (por ejemplo, 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1 y normalmente 1) principio activo farmacéuticamente activo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

45 Otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un compuesto (por ejemplo, 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1 y normalmente 1) seleccionado entre el grupo que consiste en: A31 a A48, al menos otro (por ejemplo, 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1 y normalmente 1) principio activo farmacéuticamente activo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

50 Otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en: A1 a A16 y A18 a A48, otro principio activo farmacéuticamente activo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

55 Otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en: A1 a A16 y A18 a A30, otro principio activo farmacéuticamente activo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

60 Otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en: A1 a A16 y A18 a A26, otro principio activo farmacéuticamente activo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

65 Otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en: A31 a A48, otro principio activo farmacéuticamente activo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un compuesto (por ejemplo, 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1 y normalmente 1) de fórmula 1.0 (preferentemente de fórmula 1.1), al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1 y normalmente 1) agente quimioterápico y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula 1.0 (preferentemente de fórmula 1.1), un agente quimioterápico y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 Otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un compuesto (por ejemplo, 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1 y normalmente 1) seleccionado entre el grupo que consiste en: A1 a A16 y A18 a A48, al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1 y normalmente 1) agente quimioterápico y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 Otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un compuesto (por ejemplo, 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1 y normalmente 1) seleccionado entre el grupo que consiste en: A1 a A16 y A18 a A30, al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1 y normalmente 1) agente quimioterápico y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 Otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un compuesto (por ejemplo, 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1 y normalmente 1) seleccionado entre el grupo que consiste en: A1 a A16 y A18 a A26, al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1 y normalmente 1) agente quimioterápico y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 Otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un compuesto (por ejemplo, 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1 y normalmente 1) seleccionado entre el grupo que consiste en: A31 a A48, al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1 y normalmente 1) agente quimioterápico y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 Otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en: A1 a A16 y A18 a A48, un agente quimioterápico y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 Otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en: A1 a A16 y A18 a A30, un agente quimioterápico y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

35 Otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en: A1 a A16 y A18 a A26, un agente quimioterápico y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

40 Otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto seleccionado entre el grupo consistente en: A31 a A48, un agente quimioterápico y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (preferentemente de fórmula 1.6), para su uso en el tratamiento del cáncer.

45 Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula 1.0 (preferentemente de fórmula 1.6), para su uso en el tratamiento del cáncer.

Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1 y normalmente 1) compuesto de A1 a A16 y de A18 a A48, para su uso en el tratamiento del cáncer.

50 Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1 y normalmente 1) compuesto de A1 a A16 y de A18 a A30, para su uso en el tratamiento del cáncer.

Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1 y normalmente 1) compuesto de A1 a A16 y de A18 a A26, para su uso en el tratamiento del cáncer.

55 Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1 y normalmente 1) compuesto de A31 a A48, para su uso en el tratamiento del cáncer.

60 Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto de A1 a A16 y de A18 a A48, para su uso en el tratamiento del cáncer.

Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto de A1 a A16 y de A18 a A30, para su uso en el tratamiento del cáncer.

65 Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto de A1 a A16 y de A18 a A26, para su uso en el tratamiento del cáncer.

Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto de A31 a A48, para su uso en el tratamiento del cáncer.

5 Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0 y a una cantidad eficaz de al menos un (1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1 y normalmente 1) agente quimioterápico, para su uso en el tratamiento del cáncer.

10 Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula 1.0 y a una cantidad eficaz de al menos un (1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1 y normalmente 1) agente quimioterápico, para su uso en el tratamiento del cáncer.

Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1 y normalmente 1) compuesto de A1 a A16 y de A18 a A48 y a una cantidad eficaz de al menos un (1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1 y normalmente 1) agente quimioterápico, para el tratamiento del cáncer.

15 Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1 y normalmente 1) compuesto de A1 a A16 y de A18 a A30 y a una cantidad eficaz de al menos un (1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1 y normalmente 1) agente quimioterápico, para su uso en el tratamiento del cáncer.

20 Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1 y normalmente 1) compuesto de A1 a A16 y de A18 a A26 y a una cantidad eficaz de al menos un (1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1 y normalmente 1) agente quimioterápico, para su uso en el tratamiento del cáncer.

25 Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1 y normalmente 1) compuesto de A31 a A48 y a una cantidad eficaz de al menos un (1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1 y normalmente 1) agente quimioterápico, para su uso en el tratamiento del cáncer.

Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto de A1 a A16 y A18 a A48 y una cantidad eficaz de al menos un (1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1 y normalmente 1) agente quimioterápico, para su uso en el tratamiento del cáncer.

30 Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto de A1 a A16 y de A18 a A30 y a una cantidad eficaz de al menos un (1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1 y normalmente 1) agente quimioterápico, para su uso en el tratamiento del cáncer.

35 Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto de A1 a A16 y de A18 a A26 y a una cantidad eficaz de al menos un (1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1 y normalmente 1) agente quimioterápico, para su uso en el tratamiento del cáncer.

40 Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto de A31 a A48 y a una cantidad eficaz de al menos un (1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1 y normalmente 1) agente quimioterápico, para su uso en el tratamiento del cáncer.

45 Los compuestos de la presente invención inhiben la actividad de la ERK1 y de la ERK2. Por tanto, la presente invención proporciona además uno o más (por ejemplo, uno) compuestos de la presente invención para su uso en la inhibición de las ERK en mamíferos, especialmente en seres humanos. La administración de los compuestos de la presente invención a pacientes, para inhibir la ERK1 y/o la ERK2, es útil en el tratamiento del cáncer.

50 En cualquiera de los usos para el tratamiento del cáncer descritos en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, los usos pueden incluir opcionalmente la administración de una cantidad eficaz de uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1) agentes quimioterápicos. Los agentes quimioterápicos pueden administrarse simultánea o secuencialmente con los compuestos de la presente invención.

55 Los usos para el tratamiento del cáncer descritos en el presente documento incluyen los usos en donde se utiliza una combinación (es decir, los métodos para tratar el cáncer de la presente invención incluyen terapias de combinación) de fármacos (es decir, compuestos o ingredientes farmacéuticamente activos o composiciones farmacéuticas). Los expertos en la materia apreciarán que los fármacos se administran generalmente individualmente en forma de una composición farmacéutica. El uso de una composición farmacéutica que comprende más de un fármaco está dentro del alcance de la presente invención.

60 En cualquiera de los usos para el tratamiento del cáncer descritos en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, los usos pueden incluir opcionalmente la administración de una cantidad eficaz de radioterapia. Para la radioterapia se prefiere la radiación γ .

65 Los ejemplos de cánceres que pueden tratarse mediante los usos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a: (A) cáncer de pulmón (por ejemplo, adenocarcinoma de pulmón y cáncer de pulmón no microcítico), (B) cánceres pancreáticos (por ejemplo, carcinoma pancreático tal como, por ejemplo, carcinoma pancreático exocrino), (C) cánceres de colon (por ejemplo, carcinomas colorrectales, tales como, por ejemplo, adenocarcinoma de colon y adenoma de colon), (D) leucemias mieloides (por ejemplo, leucemia mielógena aguda (LMA), LMC y LMMC), (E)

cáncer tiroideo, (F) síndrome mielodisplásico (SMD), (G) carcinoma de vejiga, (H) carcinoma epidérmico, (I) melanoma, (J) cáncer de mama, (K) cáncer de próstata, (L) cánceres de cabeza y cuello (por ejemplo, cáncer de células escamosas de cabeza y cuello), (M) cáncer ovárico, (N) cánceres cerebrales (por ejemplo, gliomas, tales como glioma blastoma multiforme), (O) cánceres de origen mesenquimatoso (por ejemplo, fibrosarcomas y rabdomiosarcomas), (P) sarcomas, (Q) tetracarcinomas, (R) neuroblastomas, (S) carcinomas renales, (T) hepatomas, (U) linfoma no Hodgkin, (V) mieloma múltiple y (W) carcinoma anaplásico de tiroides.

Por tanto, otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0 para su uso en el tratamiento del cáncer de pulmón, cáncer pancreático, cáncer de colon (por ejemplo, cáncer colorrectal), leucemias mieloides (por ejemplo, AML, LMC y LMMC), cáncer tiroideo, síndrome mielodisplásico (MDS), carcinoma de vejiga, carcinoma epidérmico, melanoma, cáncer de mama, cáncer de próstata, cánceres de cabeza y cuello (por ejemplo, cáncer de células escamosas de cabeza y cuello), cáncer ovárico, cánceres cerebrales (por ejemplo, gliomas, tales como glioma blastoma multiforme), cánceres de origen mesenquimatoso (por ejemplo, fibrosarcomas y rabdomiosarcomas), sarcomas, tetracarcinomas, neuroblastomas, carcinomas renales, hepatomas, linfoma no Hodgkin, mieloma múltiple o carcinoma anaplásico de tiroides, en un paciente que necesite dicho tratamiento.

Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0, en combinación con una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2, o 1) agente quimioterápico, para su uso en el tratamiento del cáncer de pulmón, cáncer pancreático, cáncer de colon (por ejemplo, cáncer colorrectal), leucemias mieloides (por ejemplo, AML, LMC y LMMC), cáncer tiroideo, síndrome mielodisplásico (MDS), carcinoma de vejiga, carcinoma epidérmico, melanoma, cáncer de mama, cáncer de próstata, cánceres de cabeza y cuello (por ejemplo, cáncer de células escamosas de cabeza y cuello), cáncer ovárico, cánceres cerebrales (por ejemplo, gliomas, tales como glioma blastoma multiforme), cánceres de origen mesenquimatoso (por ejemplo, fibrosarcomas y rabdomiosarcomas), sarcomas, tetracarcinomas, neuroblastomas, carcinomas renales, hepatomas, linfoma no Hodgkin, mieloma múltiple o carcinoma anaplásico de tiroides, en un paciente que necesite dicho tratamiento.

Otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0 para su uso en el tratamiento del cáncer de pulmón, cáncer pancreático, cáncer de colon (por ejemplo, cáncer colorrectal), leucemias mieloides (por ejemplo, AML, LMC y LMMC), cáncer tiroideo, síndrome mielodisplásico (MDS), carcinoma de vejiga, carcinoma epidérmico, melanoma, cáncer de mama, cáncer de próstata, cánceres de cabeza y cuello (por ejemplo, cáncer de células escamosas de cabeza y cuello), cáncer ovárico, cánceres cerebrales (por ejemplo, gliomas, tales como glioma blastoma multiforme), cánceres de origen mesenquimatoso (por ejemplo, fibrosarcomas y rabdomiosarcomas), sarcomas, tetracarcinomas, neuroblastomas, carcinomas renales, hepatomas, linfoma no Hodgkin, mieloma múltiple o carcinoma anaplásico de tiroides, en un paciente que necesite dicho tratamiento.

Otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0, en combinación con una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2, o 1) agente quimioterápico, para su uso en el tratamiento del cáncer de pulmón, cáncer pancreático, cáncer de colon (por ejemplo, cáncer colorrectal), leucemias mieloides (por ejemplo, AML, LMC y LMMC), cáncer tiroideo, síndrome mielodisplásico (MDS), carcinoma de vejiga, carcinoma epidérmico, melanoma, cáncer de mama, cáncer de próstata, cánceres de cabeza y cuello (por ejemplo, cáncer de células escamosas de cabeza y cuello), cáncer ovárico, cánceres cerebrales (por ejemplo, gliomas, tales como glioma blastoma multiforme), cánceres de origen mesenquimatoso (por ejemplo, fibrosarcomas y rabdomiosarcomas), sarcomas, tetracarcinomas, neuroblastomas, carcinomas renales, hepatomas, linfoma no Hodgkin, mieloma múltiple o carcinoma anaplásico de tiroides, en un paciente que necesite dicho tratamiento.

Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0, para su uso en el tratamiento del cáncer, en donde dicho cáncer se selecciona entre el grupo que consiste en: melanoma, cáncer pancreático, cáncer tiroideo, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de mama y cáncer ovárico.

Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0, en combinación con una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2 o 1) agente quimioterápico para su uso en el tratamiento del cáncer, en donde dicho cáncer se selecciona entre el grupo que consiste en: melanoma, cáncer pancreático, cáncer tiroideo, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de mama y cáncer ovárico.

Otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0, para su uso en el tratamiento del cáncer, en donde dicho cáncer se selecciona entre el grupo que consiste en: melanoma, cáncer pancreático, cáncer tiroideo, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de mama y cáncer ovárico.

Otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad

eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2, y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0, en combinación con una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2, o 1) agente quimioterápico para su uso en el tratamiento del cáncer, en donde dicho cáncer se selecciona entre el grupo que consiste en: melanoma, cáncer pancreático, cáncer tiroideo, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de mama y cáncer ovárico.

5 Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0, para su uso en el tratamiento del melanoma.

10 Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0, en combinación con una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2, o 1) agente quimioterápico, para su uso en el tratamiento del melanoma.

15 Otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0, para su uso en el tratamiento del melanoma.

20 Otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0, en combinación con una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2, o 1) agente quimioterápico, para su uso en el tratamiento del melanoma.

Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0, para su uso en el tratamiento del cáncer pancreático.

25 Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0, en combinación con una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2, o 1) agente quimioterápico, para su uso en el tratamiento del cáncer pancreático.

30 Otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0, para su uso en el tratamiento del cáncer pancreático.

35 Otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0, en combinación con una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2, o 1) agente quimioterápico, para su uso en el tratamiento del cáncer pancreático.

40 Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0, para su uso en el tratamiento del cáncer tiroideo.

Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0, en combinación con una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2, o 1) agente quimioterápico, para su uso en el tratamiento del cáncer tiroideo.

45 Otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0, para su uso en el tratamiento del cáncer tiroideo.

50 Otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0, en combinación con una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2, o 1) agente quimioterápico, para su uso en el tratamiento del cáncer tiroideo.

55 Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0, para su uso en el tratamiento del cáncer colorrectal.

60 Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0, en combinación con una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2, o 1) agente quimioterápico, para su uso en el tratamiento del cáncer colorrectal.

Otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0, para su uso en el tratamiento del cáncer colorrectal.

65 Otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0, en combinación con

una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2, o 1) agente quimioterápico, para su uso en el tratamiento del cáncer colorrectal.

5 Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0, para su uso en el tratamiento del cáncer de pulmón.

10 Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0, en combinación con una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2, o 1) agente quimioterápico, para su uso en el tratamiento del cáncer de pulmón.

Otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0, para su uso en el tratamiento del cáncer de pulmón.

15 Otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0, en combinación con una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2, o 1) agente quimioterápico, para su uso en el tratamiento del cáncer de pulmón.

20 Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0, para su uso en el tratamiento del cáncer de mama.

25 Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0, en combinación con una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2, o 1) agente quimioterápico, para su uso en el cáncer de mama.

30 Otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0, para su uso en el tratamiento del cáncer de mama.

35 Otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0, en combinación con una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2, o 1) agente quimioterápico, para su uso en el tratamiento del cáncer de mama.

Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0, para su uso en el tratamiento del cáncer ovárico.

40 Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0, en combinación con una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2, o 1) agente quimioterápico, para su uso en el tratamiento del cáncer ovárico.

45 Otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0, para su uso en el tratamiento del cáncer ovárico.

50 Otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0, en combinación con una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2, o 1) agente quimioterápico, para su uso en el tratamiento del cáncer ovárico.

55 Otras realizaciones de la presente invención se refieren a al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0 en combinación con terapias hormonales (es decir, agentes antihormonales), para su uso en el tratamiento del cáncer de mama (es decir, el cáncer de mama postmenopáusico y premenopáusico, por ejemplo, el cáncer de mama dependiente de hormonas).

60 Otras realizaciones de la presente invención se refieren a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0 en combinación con terapias hormonales (es decir, agentes antihormonales), para su uso en el tratamiento del cáncer de mama (es decir, el cáncer de mama postmenopáusico y premenopáusico, por ejemplo, el cáncer de mama dependiente de hormonas).

65 Otras realizaciones de la presente invención se refieren a al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0 en combinación con terapias hormonales (es decir, agentes antihormonales) y en combinación con una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2, o 1) agente quimioterápico, para su uso en el tratamiento del cáncer de mama (es decir, el cáncer de mama postmenopáusico y premenopáusico, por

ejemplo, el cáncer de mama dependiente de hormonas).

5 Otras realizaciones de la presente invención se refieren a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0 en combinación con terapias hormonales (es decir, agentes antihormonales) y en combinación con una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2, o 1) agente quimioterápico, para su uso en el tratamiento del cáncer de mama (es decir, el cáncer de mama postmenopáusico y premenopáusico, por ejemplo, el cáncer de mama dependiente de hormonas).

10 Los usos para el tratamiento del cáncer de mama descritos en el presente documento incluyen el tratamiento del cáncer de mama dependiente de hormonas metastásico y avanzado, la terapia adyuvante para el cáncer de mama dependiente de hormonas primario y temprano, el tratamiento del carcinoma ductal in situ y el tratamiento del cáncer de mama inflamatorio in situ.

15 Los usos para el tratamiento del cáncer de mama dependiente de hormonas también pueden utilizarse para prevenir el cáncer de mama en pacientes que tienen un alto riesgo de desarrollar cáncer de mama.

20 Por tanto, otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0 en combinación con terapias hormonales (es decir, agentes antihormonales), para su uso en la prevención del cáncer de mama (es decir, el cáncer de mama postmenopáusico y premenopáusico, por ejemplo, el cáncer de mama dependiente de hormonas).

25 Otras realizaciones de la presente invención se refieren a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0 en combinación con terapias hormonales (es decir, agentes antihormonales), para su uso en la prevención del cáncer de mama (es decir, el cáncer de mama postmenopáusico y premenopáusico, por ejemplo, el cáncer de mama dependiente de hormonas).

30 Otras realizaciones de la presente invención se refieren a al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0 en combinación con terapias hormonales (es decir, agentes antihormonales) y en combinación con una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2, o 1) agente quimioterápico, para su uso en la prevención del cáncer de mama (es decir, el cáncer de mama postmenopáusico y premenopáusico, por ejemplo, el cáncer de mama dependiente de hormonas).

35 Otras realizaciones de la presente invención se refieren a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0 en combinación con terapias hormonales (es decir, agentes antihormonales) y en combinación con una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2, o 1) agente quimioterápico, para su uso en la prevención del cáncer de mama (es decir, el cáncer de mama postmenopáusico y premenopáusico, por ejemplo, el cáncer de mama dependiente de hormonas).

45 Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0, para su uso en el tratamiento del cáncer cerebral (por ejemplo, el glioma, tal como el glioma blastoma multiforme).

50 Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0, en combinación con una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2, o 1) agente quimioterápico, para su uso en el tratamiento del cáncer cerebral (por ejemplo, el glioma, tal como el glioma blastoma multiforme).

Otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0, para su uso en el tratamiento del cáncer cerebral (por ejemplo, el glioma, tal como el glioma blastoma multiforme).

55 Otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0, en combinación con una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2, o 1) agente quimioterápico, para su uso en el tratamiento del cáncer cerebral (por ejemplo, el glioma, tal como el glioma blastoma multiforme).

60 Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0, en combinación con una cantidad eficaz de un agente quimioterápico en donde dicho agente quimioterápico es la temozolomida, para su uso en el tratamiento del cáncer cerebral (por ejemplo, el glioma, tal como el glioma blastoma multiforme).

65 Otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0, en combinación con

una cantidad eficaz de un agente quimioterápico, en donde dicho agente quimioterápico es la temozolomida, para su uso en el tratamiento del cáncer cerebral (por ejemplo, el glioma, tal como el glioma blastoma multiforme).

5 Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0, para su uso en el tratamiento del cáncer de próstata.

10 Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0, en combinación con una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2, o 1) agente quimioterápico, para su uso en el tratamiento del cáncer de próstata.

Otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0, para su uso en el tratamiento del cáncer de próstata.

15 Otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0, en combinación con una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2, o 1) agente quimioterápico, para su uso en el tratamiento del cáncer de próstata.

20 Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0 para su uso en el tratamiento del síndrome mielodisplásico.

25 Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0, en combinación con una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2, o 1) agente quimioterápico, para su uso en el tratamiento del síndrome mielodisplásico.

30 Otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0, para su uso en el tratamiento del síndrome mielodisplásico.

35 Otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1, en combinación con una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2, o 1) agente quimioterápico, para su uso en el tratamiento del síndrome mielodisplásico.

Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0, para su uso en el tratamiento de leucemias mieloides.

40 Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0, en combinación con una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2, o 1) agente quimioterápico, para su uso en el tratamiento de leucemias mieloides.

45 Otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0, para su uso en el tratamiento de leucemias mieloides.

50 Otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0, en combinación con una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2, o 1) agente quimioterápico, para su uso en el tratamiento de leucemias mieloides.

Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0, para su uso en el tratamiento de la leucemia mielógena aguda (LMA).

55 Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0, en combinación con una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2, o 1) agente quimioterápico, para su uso en el tratamiento de la leucemia mielógena aguda (LMA).

60 Otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0, para su uso en el tratamiento de la leucemia mielógena aguda (LMA).

65 Otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0, en combinación con una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2, o 1) agente quimioterápico, para su uso en el tratamiento de la leucemia mielógena aguda (LMA).

- Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0, para su uso en el tratamiento de la leucemia mielomonocítica crónica (LMMC).
- 5 Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0, en combinación con una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2, o 1) agente quimioterápico, para su uso en el tratamiento de la leucemia mielomonocítica crónica (LMMC).
- 10 Otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0, para su uso en el tratamiento de la leucemia mielomonocítica crónica (LMMC).
- 15 Otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0, en combinación con una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2, o 1) agente quimioterápico, para su uso en el tratamiento de la leucemia mielomonocítica crónica (LMMC).
- 20 Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0, para su uso en el tratamiento de la leucemia mielógena crónica (leucemia mielóide crónica, LMC).
- 25 Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0, en combinación con una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2, o 1) agente quimioterápico, para su uso en el tratamiento de la leucemia mielógena crónica (leucemia mielóide crónica, LMC).
- 30 Otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0, en combinación con una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2, o 1) agente quimioterápico, para su uso en el tratamiento de la leucemia mielógena crónica (leucemia mielóide crónica, LMC).
- 35 Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0, para su uso en el tratamiento de leucemias mieloides.
- 40 Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0, en combinación con una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2, o 1) agente quimioterápico, para su uso en el tratamiento de leucemias mieloides.
- 45 Otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0, para su uso en el tratamiento de leucemias mieloides.
- 50 Otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0, en combinación con una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2, o 1) agente quimioterápico, para su uso en el tratamiento de leucemias mieloides.
- 55 Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0, para su uso en el tratamiento del cáncer de vejiga.
- 60 Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0, en combinación con una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2, o 1) agente quimioterápico, para su uso en el tratamiento del cáncer de vejiga.
- 65 Otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0, en combinación con una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2, o 1) agente quimioterápico, para su uso en el tratamiento del cáncer de vejiga.

Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0, para su uso en el tratamiento del linfoma no Hodgkin.

5 Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0, en combinación con una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2 o 1) agente quimioterápico, para su uso en el tratamiento del linfoma no Hodgkin.

10 Otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0, para su uso en el tratamiento del linfoma no Hodgkin.

15 Otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0, en combinación con una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2, o 1) agente quimioterápico, para su uso en el tratamiento del linfoma no Hodgkin.

Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0, para su uso en el tratamiento del mieloma múltiple.

20 Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0, en combinación con una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2, o 1) agente quimioterápico, para su uso en el tratamiento del mieloma múltiple.

25 Otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0, para su uso en el tratamiento del mieloma múltiple.

30 Otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0, en combinación con una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, 1 o 2, o 1) agente quimioterápico, para uso en el tratamiento del mieloma múltiple.

35 Los agentes quimioterápicos (agentes antineoplásicos) incluyen, pero no se limitan a: agentes que afectan a los microtúbulos, agentes alquilantes, antimetabolitos, productos naturales y sus derivados, hormonas y esteroides (incluyendo los análogos sintéticos) y fármacos sintéticos.

40 Los ejemplos de agentes alquilantes (incluyendo las mostazas nitrogenadas, los derivados de etilenimina, los alquilsulfonatos, las nitrosoureas y los triazenos) incluyen: mostaza de Uracilo, Clormetina, Ciclofosfamida (Cytoxan®), Ifosfamida, Melfalán, Clorambucilo, Pipobromán, Trietilenmelamina, Trietilentioposforamina, Busulfán, Carmustina, Lomustina, Estreptozocina, Dacarbazina y Temozolomida.

45 Los ejemplos de antimetabolitos (incluyendo los antagonistas del ácido fólico, los análogos de pirimidina, los análogos de purina y los inhibidores de la adenosina desaminasa) incluyen: Metotrexato, 5-Fluorouracilo, Floxuridina, Citarabina, 6-Mercaptopurina, 6-Tioguanina, fosfato de Fludarabina, Pentostatina y Gemcitabina.

50 Los ejemplos de productos naturales y sus derivados (incluyendo los alcaloides de la vinca, los antibióticos antitumorales, las enzimas, las lincocinas y las epipodofilotoxinas) incluyen: Vinblastina, Vincristina, Vindesina, Bleomicina, Dactinomicina, Daunorrubicina, Doxorubicina, Epirubicina, Idarrubicina, Paclitaxel (el paclitaxel es un agente que afecta a los microtúbulos y está disponible en el mercado como Taxol®), derivados de Paclitaxel (por ejemplo, taxotere), Mitramicina, Deoxico-formicina, Mitomicina-C, L-Asparraginasas, Interferones (especialmente IFN- α), Etopósido y Tenipósido.

55 Los ejemplos de hormonas y esteroides (incluyendo los análogos sintéticos) incluyen: 17 α -Etinilestradiol, Dietilestilbestrol, Testosterona, Prednisona, Fluoximesterona, propionato de Dromostanolona, Testolactona, acetato de Megestrol, Tamoxifeno, Metilprednisolona, Metil-testosterona, Prednisolona, Triamcinolona, Clorotrianiseno, Hidroxiprogesterona, Aminoglutetimida, Estramustina, acetato de Medroxiprogesterona, Leuprolida, Flutamida, Toremifeno y Zoladex.

60 Los ejemplos de fármacos sintéticos (incluyendo los complejos inorgánicos tales como los complejos de coordinación de platino) incluyen: Cisplatino, Carboplatino, Hidroxiurea, Amsacrina, Procarbazina, Mitotano, Mitoxantrona, Levamisol y Hexametilmelamina.

65 Los ejemplos de otros agentes quimioterápicos incluyen: Navelbena, CPT-11, Anastrozol, Letrozol, Capecitabina, Raloxifeno y Droloxifeno.

Un agente que afecta a los microtúbulos (por ejemplo, el paclitaxel, un derivado de paclitaxel o un compuesto de tipo

paclitaxel), como se utiliza en el presente documento, es un compuesto que interfiere con la mitosis celular, es decir, que tiene un efecto antimitótico, afectando a la formación y/o acción de los microtúbulos. Dichos agentes pueden ser, por ejemplo, agentes estabilizadores de los microtúbulos o agentes que interrumpen la formación de los microtúbulos.

5 Los agentes que afectan a los microtúbulos, útiles en los métodos de la presente invención, son bien conocidos para los expertos en la materia e incluyen, pero no se limitan a: Alocolchicina (NSC 406042), Halicondrina B (NSC 609395), Colchicina (NSC 757), derivados de Colchicina (por ejemplo, NSC 33410), Dolastatina 10 (NSC 376128), Maitansina (NSC 153858), Rizoxina (NSC 332598), Paclitaxel (Taxol®, NSC 125973), derivados de Paclitaxel (por ejemplo, Taxotere, NSC 608832), Tiocolchicina (NSC 361792), Cisteína de Tritilo (NSC 83265), Sulfato de Vinblastina (NSC 49842), Sulfato de Vincristina (NSC 67574), Epotilona A, Epotilona, Discodermolida (véase Service, (1996) *Science*, 274: 2009), Estramustina, Nocodazol, MAP4 y similares. Los ejemplos de dichos agentes se describen en, por ejemplo, Bulinski (1997) *J. Cell Sci.* 110: 3055-3064, Panda (1997) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94: 10560-10564, Muhlradt (1997) *Cancer Res.* 57: 3344-3346, Nicolaou (1997) *Nature* 387: 268-272, Vásquez (1997) *Mol. Biol. Cell.* 8: 973-985 y Panda (1996) *J. Biol. Chem.* 271: 29807-29812.

20 Los agentes quimioterápicos con actividad de tipo paclitaxel incluyen, pero no se limitan a, el paclitaxel y los derivados (compuestos de tipo paclitaxel) y análogos de paclitaxel. El Paclitaxel y sus derivados (por ejemplo, Taxol y Taxotere) están disponibles en el mercado. Además, los métodos de fabricación del paclitaxel y los derivados y análogos de paclitaxel son bien conocidos por los expertos en la materia (véanse, por ejemplo, las Patentes de los EE.UU. Números: 5.569.729; 5.565.478; 5.530.020; 5.527.924; 5.508.447; 5.489.589; 5.488.116; 5.484.809; 5.478.854; 5.478.736 ; 5.475.120; 5.468.769; 5.461.169; 5.440.057; 5.422.364; 5.411.984; 5.405.972; y 5.296.506).

25 Más específicamente, el término "paclitaxel" como se utiliza en el presente documento, se refiere al fármaco disponible en el mercado como Taxol® (NSC número: 125973). El Taxol® inhibe la replicación celular eucariota mediante la potenciación de la polimerización de los restos de tubulina en haces de microtúbulos estabilizados que son incapaces de reorganizarse en las estructuras apropiadas para la mitosis. De los muchos fármacos quimioterápicos disponibles, el paclitaxel ha generado interés debido a su eficacia en ensayos clínicos contra tumores refractarios a fármacos, incluyendo los tumores ováricos y de la glándula mamaria (Hawkins (1992) *Oncology*, 6: 17-23, Horwitz (1992) *Trends Pharmacol. Sci.* 13: 134-146, Rowinsky (1990) *J. Natl. Canc. Inst.* 82: 1247-1259).

35 Pueden evaluarse agentes que afectan a los microtúbulos adicionales utilizando uno de los muchos ensayos de este tipo conocidos en la técnica, por ejemplo, un ensayo semiautomatizado que mide la actividad polimerizadora de tubulina de los análogos de paclitaxel en combinación con un ensayo celular para medir el potencial de estos compuestos para bloquear las células en mitosis (véase Lopes (1997) *Cancer Chemother. Pharmacol.* 41: 37-47).

40 Generalmente, la actividad de un compuesto de ensayo se determina poniendo en contacto una célula con ese compuesto y determinando si el ciclo celular se altera o no, en particular, a través de la inhibición de un acontecimiento mitótico. Dicha inhibición puede estar mediada por la interrupción del aparato mitótico, por ejemplo, la interrupción de la formación normal del huso. Las células en las que se interrumpe la mitosis pueden caracterizarse por su morfología alterada (por ejemplo, la compactación de los microtúbulos, el aumento del número de cromosomas, etc.).

45 Los compuestos con posible actividad de polimerización de tubulina pueden seleccionarse *in vitro*. Por ejemplo, los compuestos se seleccionan frente a células WR21 cultivadas (derivadas de la línea 69-2 de ratones wap-ras) para determinar la inhibición de la proliferación y/o para determinar la morfología celular alterada, en particular para determinar la compactación de los microtúbulos. Puede realizarse después la selección *in vivo* de los compuestos de ensayos positivos utilizando ratones desnudos que portan las células tumorales WR21. Los protocolos detallados de este método de selección se describen por Porter (1995) *Lab. Anim. Sci.*, 45 (2): 145-150.

50 Otros métodos de selección de compuestos para determinar la actividad deseada son bien conocidos para los expertos en la materia. Normalmente, dichos ensayos implican ensayos para determinar la inhibición del ensamblaje y/o desensamblaje de los microtúbulos. Los ensayos para determinar el ensamblaje de los microtúbulos se describen, por ejemplo, por Gaskin *et al.* (1974) *J. Molec. Biol.*, 89: 737-758. La Patente de los EE.UU. Nº 5.569.720 también proporciona ensayos *in vitro* e *in vivo* para compuestos con actividad de tipo paclitaxel.

60 Por tanto, en los usos de la presente invención en donde se utiliza al menos un agente quimioterápico, los ejemplos de dichos agentes quimioterápicos incluyen los seleccionados entre el grupo que consiste en: agentes que afectan a los microtúbulos, agentes alquilantes, antimetabolitos, productos naturales y sus derivados, hormonas y esteroides (incluyendo análogos sintéticos) y fármacos sintéticos

65 En los usos de la presente invención en donde se utiliza al menos un agente quimioterápico, los ejemplos de dichos agentes quimioterápicos también incluyen: (1) taxanos, (2) compuestos coordinadores de platino, (3) inhibidores del factor de crecimiento epidérmico (EGF) que son anticuerpos, (4) inhibidores del EGF que son moléculas pequeñas, (5) inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) que son anticuerpos, (6) inhibidores de la VEGF

cinasa que son moléculas pequeñas, (7) antagonistas del receptor de estrógenos o moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERM), (8) derivados de nucleósidos antitumorales, (9) eotilonas, (10) inhibidores de la topoisomerasa, (11) alcaloides de la vinca, (12) anticuerpos que son inhibidores de las integrinas $\alpha\text{V}\beta\text{3}$, (13) antagonistas de folatos, (14) inhibidores de la ribonucleótido reductasa, (15) antraciclinas, (16) agentes biológicos; (17) inhibidores de la angiogénesis y/o supresores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) tales como la talidomida (o IMiD relacionados), (18) inhibidores de la bcr/abl cinasa, (19) inhibidores de la MEK1 y/o la MEK2 que se moléculas pequeñas, (20) inhibidores del IGF-1 e IGF-2 que son moléculas pequeñas, (21) inhibidores de molécula pequeña del RAF y las BRAF cinasas, (22) inhibidores de molécula pequeña de cinasas dependientes del ciclo celular tales como CDK1, CDK2, CDK4 y CDK6, (23) agentes alquilantes y (24) inhibidores de la farnesil-proteína-transferasa (también conocidos como inhibidores de la FPT o FTI (es decir, inhibidores de transferencia de farnesilo)).

En los usos de la presente invención en donde se utiliza al menos un agente quimioterápico, los ejemplos de dichos agentes quimioterápicos incluyen:

- (1) taxanos tales como paclitaxel (TAXOL®) y/o docetaxel (Taxotere®);
- (2) compuestos coordinadores de platino, tales como, por ejemplo, carboplatino, cisplatino y oxaliplatino (por ejemplo, Eloxatin);
- (3) inhibidores del EGF que son anticuerpos, tales como: anticuerpos HER2 (tales como, por ejemplo trastuzumab (Herceptin®), Genentech, Inc.), Cetuximab (Erbix, IMC-C225, ImClone Systems), EMD 72000 (Merck KGaA), anticuerpo monoclonal ABX anti-EFGR (Abgenix), TheraCIM-h-R3 (Centro de Inmunología Molecular), anticuerpo monoclonal 425 (Merck KGaA), anticuerpo monoclonal ICR-62 (ICR, Sutton, Inglaterra); Herzyme (Elan Pharmaceutical Technologies and Ribozyme Pharmaceuticals), PKI 166 (Novartis), EKB 569 (Wyeth-Ayerst), GW 572016 (GlaxoSmithKline), CI 1033 (Pfizer Global Research and Development), conjugado trastuzumab-maitansinoide (Genentech, Inc.), mitumomab (ImClone Systems y Merck KGaA) y Melvax II (ImClone Systems y Merck KGaA);
- (4) inhibidores del EGF que son moléculas pequeñas, tales como, Tarceva (TM) (OSI-774, OSI Pharmaceuticals, Inc.) y Iressa (ZD 1839, Astra Zeneca);
- (5) inhibidores del VEGF que son anticuerpos tales como: bevacizumab (Genentech, Inc.) y IMC-1C11 y (ImClone Systems), DC 101 (un Receptor 2 de KDR VEGF de ImClone Systems);
- (6) inhibidores de la VEGF cinasa que son moléculas pequeñas tales como SU 5416 (de Sugeng, Inc), SU 6688 (de Sugeng, Inc.), Bay 43-9006 (una doble inhibidor del VEGF y del bRAF de Bayer Pharmaceuticals y Onyx Pharmaceuticals);
- (7) antagonistas del receptor de estrógenos o moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERM), tales como tamoxifeno, idoxifeno, raloxifeno, trans-2,3-dihidroraloxifeno, levormeloxifeno, droloxifeno, MDL 103.323 y acolbifeno (Schering Corp.);
- (8) derivados de nucleósidos antitumorales, tales como 5-fluorouracilo, gemcitabina, capecitabina, citarabina (Ara-C), fludarabina (F-ara-A), decitabina y clorodesoxiadenosina (Cda, 2-CdA);
- (9) eotilonas tales como BMS-247550 (Bristol-Myers Squibb) y EPO906 (Novartis Pharmaceuticals);
- (10) inhibidores de la topoisomerasa tales como topotecán (Glaxo SmithKline) y Camptosar (Farmacia);
- (11) alcaloides de la vinca, tales como, navelbina (Anvar y Fabre, Francia), vincristina y vinblastina;
- (12) anticuerpos que son inhibidores de las integrinas $\alpha\text{V}\beta\text{3}$, tales como, LM-609 (véase, *Clinical Cancer Research*, vol. 6, páginas 3056-3061, agosto de 2000, cuya divulgación se incorpora en el presente documento por referencia);
- (13) antagonistas de folatos, tales como Metotrexato (MTX) y Premetrexed (Alimta);
- (14) inhibidores de la ribonucleótido reductasa, tales como Hidroxiurea (HU);
- (15) antraciclinas, tales como Daunorrubicina, Doxorrubicina (Adriamicina), e Idarrubicina;
- (16) agentes biológicos, tales como el interferón (por ejemplo, Intron-A y Roferon), interferón pegilado (por ejemplo, Peg-Intron y Pegasys) y Rituximab (Rituxan, anticuerpo utilizado para el tratamiento del linfoma no Hodgkin);
- (17) talidomida (o IMiD relacionados);
- (18) inhibidores de la bcr/abl cinasa, tales como, por ejemplo Gleevec (STI-571), AMN-17, ONO12380, SU11248 (Sunitinib) y BMS-354825
- (19) inhibidores de la MEK1 y/o la MEK2, tales como PD0325901 y Arry-142886 (AZD6244);
- (20) inhibidores del IGF-1 e IGF-2 que son moléculas pequeñas, tales como, por ejemplo, NVP-AEW541;
- (21) inhibidores de molécula pequeña del RAF y las BRAF cinasas, tales como, por ejemplo, BAY 43-9006 (Sorafenib);
- (22) inhibidores de molécula pequeña de cinasas dependientes del ciclo celular tales como CDK1, CDK2, CDK4 y CDK6, tales como, por ejemplo, CYC202, BMS387032 y Flavopiridol;
- (23) agentes alquilantes, tales como, por ejemplo, Temodar® marca de temozolomida;
- (24) inhibidores de la farnesil-proteína-transferasa, tales como, por ejemplo:

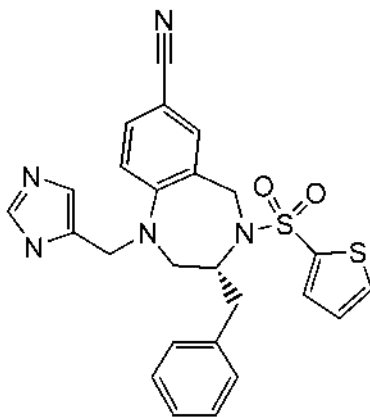
(a) Sarasar® marca de lonifarnib (es decir, 4-[2-[4-(3,10-dibromo-8-cloro-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-il)-1-piperidinil]-2-oxoetil]-1-piperidincarboxamida, véase por ejemplo, el documento US 5.874.442 expedido el 23 de febrero de 1999 y el documento US 6.632.455 expedido el 14 de octubre de 2003, las divulgaciones de cada uno se incorporan en el presente documento por referencia a los

mismos),

(b) Zarnestra® marca de tipifarnib (es decir, (R)-6-amino[4-clorofenil](1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-4-(3-clorofenil)-1-metil-2-(1H)-quinolinona, véase por ejemplo, el documento WO 97/16443 publicado el 9 de mayo de 1997 y el documento US 5.968.952 expedido el 19 de octubre de 1999, las divulgaciones de cada uno se incorporan en el presente documento por referencia a los mismos), y

5

(c) Bristol-Myers Squibb 214662:



10 (véase el documento WO97/30992 publicado el 28 de agosto de 1997, el documento US 6.011.029 expedido el 4 de enero de 2000 y el documento US 6.455.523, las divulgaciones de cada uno se incorporan en el presente documento por referencia a los mismos).

15 Los inhibidores de la Bcr/abl cinasa, los inhibidores del receptor del EGF y los anticuerpos HER-2 (inhibidores del receptor del EGF que son anticuerpos) descritos anteriormente también son conocidos como inhibidores de la transducción de señales. Por tanto, los agentes quimioterápicos, como se utilizan en el presente documento, incluyen los inhibidores de la transducción de señales.

20 Los inhibidores de la transducción de señales típicos, que son agentes quimioterápicos, incluyen pero no se limitan a: (i) inhibidores de la Bcr/abl cinasa tales como, por ejemplo, STI 571 (Gleevec), (ii) inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF), tales como, por ejemplo, inhibidores de la Cinasa (Iressa, OSI-774) y anticuerpos (Imclone: C225 [Goldstein *et al* (1995), *Clin Cancer Res.* 1: 1311-1318] y Abgenix: ABX-EGF) e (iii) inhibidores del receptor de HER-2/neu tales como, por ejemplo, Herceptin® (trastuzumab).

25 Los métodos para la administración segura y eficaz de la mayoría de estos agentes quimioterápicos son conocidos por los expertos en la materia. Además, su administración se describe en la bibliografía estándar. Por ejemplo, la administración de muchos de los agentes quimioterápicos se describe en el "Physicians' Desk Reference" (PDR), por ejemplo, la edición de 1996 (Medical Economics Company, Montvale, NJ 07645-1742, EE.UU.), el *Physicians' Desk Reference*, 56ª Edición, 2002 (publicado por Medical Economics Company, Montvale, NJ 07645-1742), el
30 *Physicians' Desk Reference*, 57ª Edición, 2003 (publicado por Thompson PDR, Montvale, NJ 07645-1742); y el *Physicians' Desk Reference*, 60ª Edición, 2006 (publicado por Thompson PDR, Montvale, NJ 07645-1742); cuyas divulgaciones se incorporan en el presente documento por referencia a los mismos.

35 Por ejemplo, el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula 1.0 puede administrarse por vía oral (por ejemplo, en forma de una cápsula) y los agentes quimioterápicos pueden administrarse por vía intravenosa, normalmente en forma de una solución IV. El uso de una composición farmacéutica que comprende más de un fármaco está dentro del alcance de la presente invención.

40 El compuesto de fórmula 1.0 y los agentes quimioterápicos se administran en dosis terapéuticamente eficaces para obtener resultados clínicamente aceptables, por ejemplo, la reducción o eliminación de los síntomas o del tumor. Por tanto, el compuesto de fórmula 1.0 y los agentes quimioterápicos pueden administrarse simultáneamente o consecutivamente en un protocolo de tratamiento. La administración de los agentes quimioterápicos puede hacerse de acuerdo con los protocolos de tratamiento ya conocidos en la técnica.

45 En general, cuando se utiliza más de un agente quimioterápico en los métodos de la presente invención, los agentes quimioterápicos se administran en el mismo día ya sea simultáneamente o consecutivamente en su forma de dosificación convencional. Por ejemplo, los agentes quimioterápicos se administran normalmente por vía intravenosa, preferentemente mediante un goteo IV utilizando soluciones IV bien conocidas en la técnica (por ejemplo, solución salina isotónica (NaCl al 0,9 %) o solución de dextrosa (por ejemplo, dextrosa al 5 %)).

50

Cuando se utilizan dos o más agentes quimioterápicos, los agentes quimioterápicos se administran generalmente en

el mismo día; sin embargo, los expertos en la materia apreciarán que los agentes quimioterápicos pueden administrarse en diferentes días y en diferentes semanas. El médico experto puede administrar los agentes quimioterápicos de acuerdo con su pauta de dosificación recomendada por el fabricante del agente y puede ajustar la pauta de acuerdo a las necesidades del paciente, por ejemplo, basándose en la respuesta del paciente al tratamiento. Por ejemplo, cuando se utiliza gemcitabina en combinación con un compuesto coordinador de platino, tal como, por ejemplo, cisplatino, para tratar el cáncer de pulmón, tanto la gemcitabina como el cisplatino se administran en el mismo día en el primer día del ciclo de tratamiento, y después la gemcitabina se administra sola el día 8 y se administra sola de nuevo el día 15.

Los compuestos de la presente invención y los agentes quimioterápicos pueden administrarse en un protocolo de tratamiento que normalmente dura de una a siete semanas, y se repite normalmente de 6 a 12 veces. Generalmente el protocolo de tratamiento puede durar de una a cuatro semanas. También pueden utilizarse los protocolos de tratamiento de una a tres semanas. También puede utilizarse un protocolo de tratamiento de una a dos semanas. Durante este protocolo de tratamiento o ciclo, los compuestos de la presente invención pueden administrarse diariamente mientras que los agentes quimioterápicos pueden administrarse una o más veces a la semana. Generalmente, un compuesto de la presente invención puede administrarse diariamente (es decir, una vez al día), y en una realización dos veces al día, y el agente quimioterápico se administra una vez a la semana o una vez cada tres semanas. Por ejemplo, los taxanos (por ejemplo, el Paclitaxel (por ejemplo, Taxol®) o el Docetaxel (por ejemplo, Taxotere®)) pueden administrarse una vez a la semana o una vez cada tres semanas.

Sin embargo, los expertos en la materia apreciarán que los protocolos de tratamiento pueden variarse de acuerdo a las necesidades del paciente. Por tanto, la combinación de compuestos (fármacos) utilizada en los métodos de la presente invención puede administrarse en variaciones de los protocolos descritos anteriormente. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden administrarse de forma discontinua en lugar de continuamente durante el ciclo de tratamiento. Por tanto, por ejemplo, durante el ciclo de tratamiento los compuestos de la presente invención pueden administrarse diariamente durante una semana y después interrumpirse durante una semana, repitiéndose esta administración durante el ciclo de tratamiento. O los compuestos de la presente invención pueden administrarse diariamente durante dos semanas e interrumpirse durante una semana, repitiéndose esta administración durante el ciclo de tratamiento. Por tanto, los compuestos de la presente invención pueden administrarse diariamente durante una o más semanas durante el ciclo e interrumpirse durante una o más semanas durante el ciclo, repitiéndose este patrón de administración durante el ciclo de tratamiento. Este tratamiento discontinuo también puede basarse en un número de días en lugar de en una semana completa. Por ejemplo, dosificando diariamente durante 1 a 6 días, no dosificando durante 1 a 6 días, repitiéndose este patrón durante el protocolo de tratamiento. El número de días (o semanas) en donde los compuestos de la presente invención no se dosifican no tiene que ser igual al número de días (o semanas) en donde los compuestos de la presente invención se dosifican. Normalmente, si se utiliza un protocolo de dosificación discontinuo, el número de días o semanas que se dosifican los compuestos de la presente invención es al menos igual o mayor que el número de días o semanas que los compuestos de la presente invención no se dosifican.

El agente quimioterápico podría administrarse por bolo o infusión continua. El agente quimioterápico podría administrarse de diariamente a una vez cada semana, o una vez cada dos semanas, o una vez cada tres semanas, o una vez cada cuatro semanas durante el ciclo de tratamiento. Si se administra diariamente durante un ciclo de tratamiento, esta dosificación diaria puede ser discontinua a lo largo del número de semanas del ciclo de tratamiento. Por ejemplo, dosificando durante una semana (o un número de días), no dosificando durante una semana (o un número de días), repitiéndose el patrón durante el ciclo de tratamiento.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse por vía oral, preferentemente como una forma de dosificación sólida y, en una realización, como una cápsula, y mientras que la dosis diaria terapéuticamente eficaz total puede administrarse en una a cuatro, o una a dos dosis divididas al día, generalmente, la dosis terapéuticamente eficaz se administra una vez o dos veces al día, y en una realización, dos veces al día. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en una cantidad de aproximadamente 50 a aproximadamente 400 mg una vez al día y pueden administrarse en una cantidad de aproximadamente 50 a aproximadamente 300 mg una vez al día. Los compuestos de la presente invención se administran generalmente en una cantidad de aproximadamente 50 a aproximadamente 350 mg dos veces al día, normalmente de 50 mg a aproximadamente 200 mg dos veces al día y, en una realización, aproximadamente de 75 mg a aproximadamente 125 mg administrados dos veces al día y, en otra realización, de aproximadamente 100 mg administrados dos veces al día.

Si el paciente responde, o está estable, después de la finalización del ciclo de terapia, el ciclo de terapia puede repetirse de acuerdo con el criterio del médico experto. Tras la finalización de los ciclos de terapia, el paciente puede continuar con los compuestos de la presente invención a la misma dosis que se administró en el protocolo de tratamiento, o, si la dosis era menor de 200 mg dos veces al día, la dosis puede aumentarse a 200 mg dos veces al día. Puede continuarse con esta dosis de mantenimiento hasta que el paciente progrese o ya no pueda tolerar la dosis (en cuyo caso la dosis puede reducirse y el paciente puede continuar con la dosis reducida).

Los agentes quimioterápicos, que se utilizan con los compuestos de la presente invención, se administran en las

dosis prescritas normalmente durante el ciclo de tratamiento (es decir, los agentes quimioterápicos se administran de acuerdo con el estándar de la práctica para la administración de estos fármacos). Por ejemplo: (a) de aproximadamente 30 a aproximadamente 300 mg/m² para los taxanos; (b) de aproximadamente 30 a aproximadamente 100 mg/m² para el Cisplatino; (c) ABC de aproximadamente 2 a aproximadamente 8 para el Carboplatino; (d) de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 mg/m² para los inhibidores del EGF que son anticuerpos; (e) de aproximadamente 50 a aproximadamente 500 mg/m² para los inhibidores del EGF que son moléculas pequeñas; (f) de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg/m² para los inhibidores de la VEGF cinasa que son anticuerpos; (g) de aproximadamente 50 a aproximadamente 2400 mg/m² para los inhibidores del VEGF que son moléculas pequeñas; (h) de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 mg para los SERM; (i) de aproximadamente 500 a aproximadamente 1250 mg/m² para los nucleósidos antitumorales 5-Fluorouracilo, Gemcitabina y Capecitabina; (j) para el nucleósido antitumoral Citarabina (Ara-C) 100-200 mg/m²/día durante 7 a 10 días cada 3 a 4 semanas y altas dosis para la leucemia y el linfoma refractarios, es decir, de 1 a 3 g/m² durante una hora cada 12 horas durante 4-8 días cada 3 a cuatro semanas; (k) para el nucleósido antitumoral Fludarabina (F-ara-A) 10-25 mg/m²/día cada 3 a 4 semanas; (l) para el nucleósido antitumoral Decitabina de 30 a 75 mg/m² durante tres días cada 6 semanas durante un máximo de 8 ciclos; (m) para el nucleósido antitumoral Clorodesoxiadenosina (CdA, 2-CdA) 0,05-0,1 mg/kg/día en forma de infusión continua durante hasta 7 días cada 3 a 4 semanas; (n) de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg/m² para las epotilonas; (o) de aproximadamente 1 a aproximadamente 350 mg/m² para los inhibidores de la topoisomerasa; (p) de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 mg/m² para los alcaloides de la vinca; (q) para el antagonista de folatos Metotrexato (MTX) 20-60 mg/m² por vía oral, IV o IM cada 3 a 4 semanas, el pauta de dosis intermedia es de 80-250 mg/m² IV a lo largo de 60 minutos cada 3 a 4 semanas y la pauta de dosis alta es de 250-1000 mg/m² IV administrado con leucovorina cada 3 a 4 semanas; (r) para el antagonista de folatos Premetrexed (Alimta) 300-600 mg/m² (10 minutos de infusión IV el día 1) cada 3 semanas; (s) para el inhibidor de la ribonucleótido reductasa Hidroxiurea (HU) 20-50 mg/kg/día (según sea necesario para disminuir los recuentos de células sanguíneas); (t) para el compuesto coordinador de platino Oxaliplatino (Eloxatin) 50-100 mg/m² cada 3 a 4 semanas (utilizado preferentemente para tumores sólidos tales como el cáncer no microcítico de pulmón, el cáncer colorrectal y el cáncer ovárico); (u) para la antraciclina Daunorrubicina 10-50 mg/m²/día IV durante 3-5 días cada 3 a 4 semanas; (v) para la antraciclina Doxorrubicina (Adriamicina) 50-100 mg/m² infusión IV continua durante 1-4 días cada 3 a 4 semanas o 10-40 mg/m² IV semanalmente; (w) para la antraciclina Idarrubicina 10-30 mg/m² diariamente durante 1-3 días en forma de una infusión intravenosa lenta durante 10-20 minutos cada 3 a 4 semanas; (x) para el agente biológico interferón (Intron-A, Roferon) de 5 a 20 millones de UI tres veces por semana; (y) para el agente biológico interferón pegilado (PEG-INTRON, Pegasys) de 3 a 4 microgramos/kg/día subcutáneo crónico (hasta la recaída o la pérdida de la actividad); (z) para el agente biológico Rituximab (Rituxan) (anticuerpo utilizado para el linfoma no Hodgkin) 200-400 mg/m² IV semanalmente a lo largo de 4-8 semanas durante 6 meses; (aa) para el agente alquilante temozolomida de 75 mg/m² a 250 mg/m², por ejemplo, 150 mg/m² o, por ejemplo, 200 mg/m² tal como 200 mg/m² durante 5 días; y (bb) para el inhibidor de la MEK1 y/o MEK2 PD0325901, de 15 mg a 30 mg, por ejemplo, 15 mg diariamente durante 21 días cada 4 semanas.

El Gleevec pueden utilizarse por vía oral en una cantidad de aproximadamente 200 a aproximadamente 800 mg/día.

La talidomida (e IMiD relacionados) pueden utilizarse por vía oral en cantidades de aproximadamente 200 a aproximadamente 800 mg/día y pueden dosificarse continuamente o utilizarse hasta la recaída o la toxicidad. Véase por ejemplo Mitsides *et al*, "Apoptotic signaling induced by immunomodulatory thalidomide analogs in human multiple myeloma cells; therapeutic implications", *Blood*, 99 (12): 4525-30, 15 de junio de 2002, cuya divulgación se incorpora en el presente documento por referencia a la misma.

El inhibidor de la FPT Sarasar® (marca de lonifarnib) puede administrarse por vía oral (por ejemplo, cápsula) en cantidades de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 mg administradas dos veces al día o en cantidades de aproximadamente 75 a aproximadamente 125 mg administradas dos veces al día o en cantidades de aproximadamente 100 a aproximadamente 200 mg administradas dos veces al día o en una cantidad de aproximadamente 100 mg administrada dos veces al día.

El Paclitaxel (por ejemplo, Taxol®), por ejemplo, puede administrarse una vez por semana en una cantidad de aproximadamente 50 a aproximadamente 100 mg/m² y en otro ejemplo de aproximadamente 60 a aproximadamente 80 mg/m². En otro ejemplo, el Paclitaxel (por ejemplo, Taxol®) puede administrarse una vez cada tres semanas en una cantidad de aproximadamente 150 a aproximadamente 250 mg/m² y en otro ejemplo de aproximadamente 175 a aproximadamente 225 mg/m².

En otro ejemplo, el Docetaxel (por ejemplo, Taxotere®) puede administrarse una vez por semana en una cantidad de aproximadamente 10 a aproximadamente 45 mg/m². En otro ejemplo el Docetaxel (por ejemplo, Taxotere®) puede administrarse una vez cada tres semanas en una cantidad de aproximadamente 50 a aproximadamente 100 mg/m².

En otro ejemplo el Cisplatino puede administrarse una vez por semana en una cantidad de aproximadamente 20 a aproximadamente 40 mg/m². En otro ejemplo el Cisplatino puede administrarse una vez cada tres semanas en una cantidad de aproximadamente 60 a aproximadamente 100 mg/m².

En otro ejemplo el Carboplatino puede administrarse una vez por semana en una cantidad para proporcionar un ABC de aproximadamente 2 a aproximadamente 3. En otro ejemplo el Carboplatino puede administrarse una vez cada tres semanas en una cantidad para proporcionar un ABC de aproximadamente 5 a aproximadamente 8.

- 5 Otras realizaciones de la presente invención se refieren a uno cualquiera de los usos de las realizaciones para el tratamiento del cáncer en donde los compuestos de fórmula 1.0 y los agentes quimioterápicos son para la administración en forma de una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de los compuestos de fórmula 1.0, una cantidad eficaz de los agentes quimioterápicos y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10 Otras realizaciones de la presente invención se refieren a uno cualquiera de los usos de las realizaciones para el tratamiento del cáncer en donde se utiliza un agente quimioterápico en donde el agente quimioterápico se selecciona entre el grupo que consiste en: paclitaxel, docetaxel, carboplatino, cisplatino, gemcitabina, tamoxifeno, Herceptin, Cetuximab, Tarceva, Iressa, bevacizumab, navelbina, IMC-1C11, SU5416 y SU6688.
- 15 Otras realizaciones de la presente invención se refieren a uno cualquiera de los usos de las realizaciones para el tratamiento del cáncer en donde se utiliza un agente quimioterápico en donde el agente quimioterápico se selecciona entre el grupo que consiste en: paclitaxel, docetaxel, carboplatino, cisplatino, navelbina, gemcitabina y Herceptin.
- 20 Otras realizaciones de la presente invención se refieren a uno cualquiera de los usos de las realizaciones para el tratamiento del cáncer en donde se utiliza un agente quimioterápico en donde el agente quimioterápico se selecciona entre el grupo que consiste en: Ciclofosfamida, 5-Fluorouracilo, Temozolomida, Vincristina, Cisplatino, Carboplatino y Gemcitabina.
- 25 Otras realizaciones de la presente invención se refieren a uno cualquiera de los usos de las realizaciones para el tratamiento del cáncer en donde se utiliza un agente quimioterápico en donde el agente quimioterápico se selecciona entre el grupo que consiste en: Gemcitabina, Cisplatino y Carboplatino.

30 La presente invención también proporciona al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 2, o 1) agente quimioterápico seleccionado entre el grupo que consiste en: (1) taxanos, (2) compuestos coordinadores de platino, (3) inhibidores del factor de crecimiento epidérmico (EGF) que son anticuerpos, (4) inhibidores del EGF que son moléculas pequeñas, (5) inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) que son anticuerpos, (6) inhibidores de la VEGF cinasa que son moléculas pequeñas, (7) antagonistas del receptor de estrógenos o moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERM), (8) derivados de nucleósidos antitumorales, (9) epotilonas, (10) inhibidores de la topoisomerasa, (11) alcaloides de la vinca, (12) anticuerpos que son inhibidores de las integrinas $\alpha V\beta 3$, (13) antagonistas de folatos, (14) inhibidores de la ribonucleótido reductasa, (15) antraciclinas, (16) agentes biológicos; (17) inhibidores de la angiogénesis y/o supresores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) tales como la talidomida (o IMiD relacionados), (18) inhibidores de la bcr/abl cinasa, (19) inhibidores de la MEK1 y/o la MEK2 que son moléculas pequeñas, (20) inhibidores del IGF-1 e IGF-2 que son moléculas pequeñas, (21) inhibidores de molécula pequeña del RAF y las BRAF cinasas, (22) inhibidores de molécula pequeña de cinasas dependientes del ciclo celular tales como CDK1, CDK2, CDK4 y CDK6, (23) agentes alquilantes y (24) inhibidores de la farnesil-proteína-transferasa (también conocidos como inhibidores de la FPT o FTI (es decir, inhibidores de transferencia de farnesilo)), para su uso en el tratamiento del cáncer.

45 La presente invención también proporciona al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0 y cantidades terapéuticamente eficaces de al menos dos (por ejemplo, 2 o 3, o 2 y normalmente 2) agentes antineoplásicos diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en: (1) taxanos, (2) compuestos coordinadores de platino, (3) inhibidores del factor de crecimiento epidérmico (EGF) que son anticuerpos, (4) inhibidores del EGF que son moléculas pequeñas, (5) inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) que son anticuerpos, (6) inhibidores de la VEGF cinasa que son moléculas pequeñas, (7) antagonistas del receptor de estrógenos o moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERM), (8) derivados de nucleósidos antitumorales, (9) epotilonas, (10) inhibidores de la topoisomerasa, (11) alcaloides de la vinca, (12) anticuerpos que son inhibidores de las integrinas $\alpha V\beta 3$, (13) antagonistas de folatos, (14) inhibidores de la ribonucleótido reductasa, (15) antraciclinas, (16) agentes biológicos; (17) inhibidores de la angiogénesis y/o supresores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) tales como la talidomida (o IMiD relacionados), (18) inhibidores de la bcr/abl cinasa, (19) inhibidores de la MEK1 y/o la MEK2 que son moléculas pequeñas, (20) inhibidores de molécula pequeña del RAF y las BRAF cinasas, (21) inhibidores de molécula pequeña de cinasas dependientes del ciclo celular tales como CDK1, CDK2, CDK4 y CDK6, (22) inhibidores de molécula pequeña de cinasas dependientes del ciclo celular tales como CDK1, CDK2, CDK4 y CDK6, (23) agentes alquilantes y (24) inhibidores de la farnesil-proteína-transferasa (también conocidos como inhibidores de la FPT o FTI (es decir, inhibidores de transferencia de farnesilo)), para su uso en el tratamiento del cáncer.

65 La presente invención también proporciona al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0 y un agente antineoplásico seleccionado entre el grupo que consiste en: (1) inhibidores del EGF que son anticuerpos, (2) inhibidores del EGF que son moléculas pequeñas, (3) inhibidores del VEGF que son anticuerpos y (4) inhibidores del VEGF que son moléculas pequeñas para su uso en el tratamiento del cáncer.

También puede utilizarse radioterapia en conjunto con esta terapia de combinación anterior, es decir, el uso anterior utilizando una combinación de compuestos de la invención y un agente antineoplásico puede comprender también la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de radiación.

5 La presente invención también proporciona al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0 y: (1) Gleevec e interferón para tratar la LMC; (2) Gleevec e interferón pegilado para su uso para tratar la LMC; (3) Gleevec para su uso para tratar la LMC; (4) un derivado de nucleósido antitumoral (por ejemplo, Ara-C) para su uso para tratar la LMA; o (5) un derivado de nucleósido antitumoral (por ejemplo, Ara-C) en combinación con una antraciclina para su uso para tratar la LMA.

10 La presente invención también proporciona al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0 y: (1) un agente biológico (por ejemplo, Rituxan); (2) un agente biológico (por ejemplo, Rituxan) y un derivado de nucleósido antitumoral (por ejemplo, Fludarabina) o (3) Genasense (antisentido a BCL-2), para su uso en el tratamiento del linfoma no Hodgkin.

15 La presente invención también proporciona al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0 y: (1) un inhibidor del proteosoma (por ejemplo, PS-341 de Millenium) o (2) talidomida (o IMiD relacionados), para su uso en el tratamiento del mieloma múltiple.

20 La presente invención también proporciona (a) al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0 y (b) al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 2, o 1) agente antineoplásico seleccionado entre el grupo que consiste en: (1) taxanos, (2) compuestos coordinadores de platino, (3) inhibidores del EGF que son anticuerpos, (4) inhibidores del EGF que son moléculas pequeñas, (5) inhibidores del VEGF que son anticuerpos, (6) inhibidores de la VEGF cinasa que son moléculas pequeñas, (7) antagonistas del receptor de estrógenos o moduladores selectivos del receptor de estrógenos, (8) derivados de nucleósidos antitumorales, (9) epotilonas, (10) inhibidores de la topoisomerasa, (11) alcaloides de la vinca y (12) anticuerpos que son inhibidores de las integrinas $\alpha V\beta 3$, para su uso en el tratamiento del cáncer.

30 La presente invención también proporciona (a) al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0 y (b) al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 2, o 1) agente antineoplásico seleccionado entre el grupo que consiste en: (1) taxanos, (2) compuestos coordinadores de platino, (3) inhibidores del EGF que son anticuerpos, (4) inhibidores del EGF que son moléculas pequeñas, (5) inhibidores del VEGF que son anticuerpos, (6) inhibidores de la VEGF cinasa que son moléculas pequeñas, (7) antagonistas del receptor de estrógenos o moduladores selectivos del receptor de estrógenos, (8) derivados de nucleósidos antitumorales, (9) epotilonas, (10) inhibidores de la topoisomerasa, (11) alcaloides de la vinca y (12) anticuerpos que son inhibidores de las integrinas $\alpha V\beta 3$, para su uso en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico.

40 La presente invención también proporciona (a) al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0 y (b) al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 2, o 1) agente antineoplásico seleccionado entre el grupo que consiste en: (1) taxanos, (2) compuestos coordinadores de platino, (3) derivados de nucleósidos antitumorales, (4) inhibidores de la topoisomerasa y (5) alcaloides de la vinca, para su uso en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico.

45 La presente invención también proporciona (a) al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0, (b) carboplatino y (c) paclitaxel, para su uso en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico.

50 La presente invención también proporciona (a) al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1 y normalmente 1) compuesto de fórmula, (b) cisplatino y (c) gemcitabina, para su uso en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico.

55 La presente invención también proporciona (a) al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0, (b) carboplatino y (c) gemcitabina, para su uso en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico.

60 La presente invención también proporciona (a) al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0, (b) carboplatino y (c) docetaxel, para su uso en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico.

65 La presente invención también proporciona (a) al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0 y (b) un agente antineoplásico seleccionado entre el grupo que consiste en: (1) inhibidores del EGF que son anticuerpos, (2) inhibidores del EGF que son moléculas pequeñas, (3) inhibidores del VEGF que son anticuerpos, (4) inhibidores de la VEGF cinasa que son moléculas pequeñas, para su uso en el tratamiento del cáncer.

La presente invención también proporciona (a) al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1 y normalmente 1)

compuesto de fórmula 1.0 y (b) al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 2, o 1) agente antineoplásico seleccionado entre el grupo que consiste en: (1) taxanos y (2) compuestos coordinadores de platino, para su uso en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello de células escamosas.

5 La presente invención también proporciona (a) al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0 y (b) al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 2, o 1) agente antineoplásico seleccionado entre el grupo consistente en: (1) taxanos, (2) compuestos coordinadores de platino y (3) derivados de nucleósidos antitumorales (por ejemplo, 5-Fluorouracilo), para su uso en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello de células escamosas.

10 La presente invención también proporciona (a) al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0, (b) Gleevec e (c) interferón (por ejemplo, Intron-A), para su uso en el tratamiento de la LMC.

15 La presente invención también proporciona (a) al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0, (b) Gleevec e (c) interferón pegilado (por ejemplo, Peg-Intron y Pegasys), para su uso en el tratamiento de la LMC.

20 La presente invención también proporciona (a) al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3 o 1 o 2 o 1 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0 y (b) Gleevec, para su uso en el tratamiento de la LMC.

La presente invención también proporciona al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0 para su uso en el tratamiento de la LMMC.

25 La presente invención también proporciona (a) al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0 y (b) un derivado de nucleósido antitumoral (por ejemplo, Citarabina (es decir, Ara-C)), para su uso en el tratamiento de la LMA.

30 La presente invención también proporciona (a) al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0, (b) un derivado de nucleósido antitumoral (por ejemplo, Citarabina (es decir, Ara-C)) y (c) una antraciclina, para su uso en el tratamiento de la LMA.

35 La presente invención también proporciona (a) al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0 y (b) Rituximab (Rituxan), para su uso en el tratamiento del linfoma no Hodgkin.

La presente invención también proporciona (a) al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0, (b) Rituximab (Rituxan) y (c) un derivado de nucleósido antitumoral (por ejemplo, Fludarabina (es decir, F-ara-A), para su uso en el tratamiento del linfoma no Hodgkin.

40 La presente invención también proporciona (a) al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0 y (b) Genasense (antisentido a BCL-2), para su uso en el tratamiento del linfoma no Hodgkin.

45 La presente invención también proporciona (a) al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0 y (b) un inhibidor del proteosoma (por ejemplo, PS-341 (Millenium)), para su uso en el tratamiento del mieloma múltiple.

50 La presente invención también proporciona (a) al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0 y (b) Talidomida o IMiD relacionados, para su uso en el tratamiento del mieloma múltiple.

La presente invención también proporciona (a) al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0 y (b) Talidomida, para su uso en el tratamiento del mieloma múltiple.

55 La presente invención también se refiere a los usos del tratamiento del cáncer descritos en el presente documento, en particular a los descritos anteriormente, en donde además de la administración del compuesto de fórmula 1.0 y los agentes antineoplásicos, también se administra radioterapia antes, durante o después del ciclo de tratamiento.

60 La presente invención también proporciona (1) una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0, en combinación con (2) al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 2, o 1) agente antineoplásico, un agente que afecta a los microtúbulos y/o radioterapia, para su uso en el tratamiento del cáncer (por ejemplo, el cáncer de pulmón, el cáncer de próstata y las leucemias mieloides).

65 La presente invención también proporciona al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1 y normalmente 1) compuesto de fórmula 1.0 en combinación con una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1 y normalmente 1) inhibidor de la transducción de señales, para su uso en el tratamiento del cáncer.

administra una vez cada tres semanas en una cantidad de aproximadamente 50 a aproximadamente 100 mg/m² y (3) el Cisplatino se administra una vez cada tres semanas en una cantidad de aproximadamente 60 a aproximadamente 100 mg/m².

5 En otro ejemplo para tratar el cáncer de pulmón no microcítico utilizando los compuestos de fórmula 1.0, Docetaxel y Carboplatino: (1) el compuesto de fórmula 1.0 se administra en una cantidad de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 200 mg dos veces al día y en otro ejemplo de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 125 mg administrados dos veces al día y en otro ejemplo más aproximadamente 100 mg administrados dos veces al día, (2) el Docetaxel (por ejemplo, el Taxotere® se administra una vez cada tres semanas en una cantidad de aproximadamente 75 mg/m² y (3) el Carboplatino se administra una vez cada tres semanas en una cantidad para proporcionar un ABC de aproximadamente 6.

10 En otro ejemplo de los tratamientos del cáncer de pulmón no microcítico descritos anteriormente, el Docetaxel (por ejemplo, Taxotere®) y el Cisplatino, el Docetaxel (por ejemplo, Taxotere®) y el Carboplatino, el Paclitaxel (por ejemplo, Taxol®) y el Carboplatino o el Paclitaxel (por ejemplo, Taxol®) y el Cisplatino se administran en el mismo día.

15 En otro ejemplo (por ejemplo, la LMC): (1) el compuesto de fórmula 1.0 se administra en una cantidad de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 200 mg administrada dos veces al día, (2) el Gleevec se administra en una cantidad de aproximadamente 400 a aproximadamente 800 mg/día por vía oral y (3) el Interferón (Intron-A) se administra en una cantidad de aproximadamente 5 a aproximadamente 20 millones de UI tres veces por semana.

20 En otro ejemplo (por ejemplo, la LMC): (1) el compuesto de fórmula 1.0 se administra en una cantidad de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 200 mg administrada dos veces al día, (2) el Gleevec se administra en una cantidad de aproximadamente 400 a aproximadamente 800 mg/día por vía oral y (3) el interferón pegilado (Peg-Intron o Pegasys) se administra en una cantidad de aproximadamente 3 a aproximadamente 6 microgramos/kg/día.

25 En otro ejemplo (por ejemplo, el linfoma no Hodgkin): (1) el compuesto de fórmula 1.0 se administra en una cantidad de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 200 mg dos veces al día y en otro ejemplo de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 125 mg administrados dos veces al día y en otro ejemplo más aproximadamente 100 mg administrados dos veces al día y (2) el Genasense (antisentido para BCL-2) se administra como una infusión IV continua a una dosis de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 mg/kg/día (por ejemplo, 3 mg/kg/día) durante 5 a 7 días cada 3 a 4 semanas.

30 En otro ejemplo (por ejemplo, el mieloma múltiple): (1) el compuesto de fórmula 1.0 se administra en una cantidad de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 200 mg dos veces al día y en otro ejemplo de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 125 mg administrados dos veces al día y en otro ejemplo más aproximadamente 100 mg administrados dos veces al día y (2) el inhibidor del proteosoma (por ejemplo, PS-341 - Millenium) se administra en una cantidad de aproximadamente 1,5 mg/m² dos veces por semana durante dos semanas consecutivas con un período de descanso de una semana.

35 En otro ejemplo (por ejemplo, el mieloma múltiple): (1) el compuesto de fórmula 1.0 se administra en una cantidad de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 200 mg dos veces al día y en otro ejemplo de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 125 mg administrados dos veces al día y, en otro ejemplo más aproximadamente 100 mg administrados dos veces al día y (2) la talidomida (o IMiD relacionados) se administra oralmente en una cantidad de aproximadamente 200 a aproximadamente 800 mg/día, siendo la dosificación continua hasta la recaída o la toxicidad.

40 En una realización de los usos para el tratamiento del cáncer de la presente invención, los agentes quimioterápicos se seleccionan entre el grupo que consiste en: paclitaxel, docetaxel, carboplatino, cisplatino, gemcitabina, tamoxifeno, Herceptin, Cetuximab, Tarceva, Iressa, bevacizumab, Navelbina, IMC- 1C11, SU5416 y SU6688.

45 En otra realización de los usos para el tratamiento del cáncer de la presente invención, los agentes quimioterápicos se seleccionan entre el grupo que consiste en: paclitaxel, docetaxel, carboplatino, cisplatino, Navelbina, gemcitabina y Herceptin.

50 Por tanto, una realización de la presente invención es el compuesto de fórmula 1.0, un taxano y un compuesto de coordinación de platino, para su uso en el tratamiento del cáncer.

55 Otra realización de la presente invención se refiere al compuesto de fórmula 1.0, a un taxano y a un compuesto de coordinación de platino para su uso en el tratamiento del cáncer, en donde dicho compuesto de fórmula 1.0 se administra todos los días, dicho taxano se administra una vez por semana por ciclo y dicho compuesto coordinador de platino se administra una vez por semana por ciclo. En otra realización el tratamiento se administra durante una a cuatro semanas por ciclo.

60

65

Otra realización de la presente invención se refiere al compuesto de fórmula 1.0, a un taxano y a un compuesto de coordinación de platino para su uso en el tratamiento del cáncer, en donde dicho compuesto de fórmula 1.0 se administra todos los días, dicho taxano se administra una vez cada tres semanas por ciclo y dicho compuesto coordinador de platino se administra una vez cada tres semanas por ciclo. En otra realización el tratamiento es para una a tres semanas por ciclo.

Otra realización de la presente invención se refiere al compuesto de fórmula 1.0, al paclitaxel y al carboplatino para su uso en el tratamiento del cáncer. En otra realización, dicho compuesto de fórmula 1.0 se administra todos los días, dicho paclitaxel se administra una vez por semana por ciclo y dicho carboplatino se administra una vez por semana por ciclo. En otra realización el tratamiento es para una a cuatro semanas por ciclo.

Otra realización de la presente invención se refiere al compuesto de fórmula 1.0, al paclitaxel y al carboplatino, para su uso en el tratamiento del cáncer. En otra realización, dicho compuesto de fórmula 1.0 se administra todos los días, dicho paclitaxel se administra una vez cada tres semanas por ciclo y dicho carboplatino se administra una vez cada tres semanas por ciclo. En otra realización el tratamiento es para una a tres semanas por ciclo.

Otra realización de la presente invención se refiere a compuestos para su uso en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico en un paciente que necesite dicho tratamiento que comprende la administración diaria de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula 1.0, la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de carboplatino una vez a la semana por ciclo y la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de paclitaxel una vez a la semana por ciclo, en donde el tratamiento se administra durante una a cuatro semanas por ciclo. En otra realización dicho compuesto de fórmula 1.0 se administra dos veces por día. En otra realización dicho carboplatino y dicho paclitaxel se administran en el mismo día y en otra realización dicho carboplatino y dicho paclitaxel se administran consecutivamente y en otra realización dicho carboplatino se administra después de dicho paclitaxel.

Otra realización de la presente invención se refiere a compuestos para su uso en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico en un paciente que necesite dicho tratamiento que comprende la administración diaria de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula 1.0, la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de carboplatino una vez cada tres semanas por ciclo y la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de paclitaxel una vez cada tres semanas por ciclo, en donde el tratamiento se administra durante una a tres semanas. En otra realización el compuesto de fórmula 1.0 se administra dos veces por día. En otra realización dicho carboplatino y dicho paclitaxel se administran en el mismo día y en otra realización dicho carboplatino y dicho paclitaxel se administran consecutivamente y en otra realización dicho carboplatino se administra después de dicho paclitaxel.

Otra realización de la presente invención se refiere a compuestos su uso en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico en un paciente que necesite dicho tratamiento que comprende la administración de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 mg de un compuesto de fórmula 1.0 dos veces al día, la administración de carboplatino una vez por semana por ciclo en una cantidad para proporcionar un ABC de aproximadamente 2 a aproximadamente 8 (y en otra realización de aproximadamente 2 a aproximadamente 3) y la administración una vez por semana por ciclo de aproximadamente 60 a aproximadamente 300 mg/m² de paclitaxel (y en otra realización de aproximadamente 50 a 100 mg/m², y en otra realización más, de aproximadamente 60 a aproximadamente 80 mg/m²), en donde el tratamiento se administra durante una a cuatro semanas por ciclo. En otra realización dicho compuesto de fórmula 1.0 se administra en una cantidad de aproximadamente 75 a aproximadamente 125 mg dos veces al día y en otra realización aproximadamente 100 mg dos veces al día. En otra realización dicho carboplatino y dicho paclitaxel se administran en el mismo día y en otra realización dicho carboplatino y dicho paclitaxel se administran consecutivamente y en otra realización dicho carboplatino se administra después de dicho paclitaxel.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos para su uso en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico en un paciente que necesite dicho tratamiento que comprende la administración de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 mg de un compuesto de fórmula 1.0 dos veces al día, la administración de carboplatino una vez cada tres semanas por ciclo en una cantidad para proporcionar un ABC de aproximadamente 2 a aproximadamente 8 (en otra realización de aproximadamente 5 a aproximadamente 8 y en otra realización 6) y la administración una vez cada tres semanas por ciclo de aproximadamente 150 a aproximadamente 250 mg/m² de paclitaxel (y en otra realización de aproximadamente 175 a aproximadamente 225 mg/m² y en otra realización 175 mg/m²), en donde el tratamiento se administra durante una a tres semanas. En otra realización dicho compuesto de fórmula 1.0 se administra en una cantidad de aproximadamente 75 a aproximadamente 125 mg dos veces al día y en otra realización aproximadamente 100 mg dos veces al día. En otra realización dicho carboplatino y dicho paclitaxel se administran en el mismo día y en otra realización dicho carboplatino y dicho paclitaxel se administran consecutivamente y en otra realización dicho carboplatino se administra después de dicho paclitaxel.

Otras realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos para su uso en el tratamiento del cáncer como se ha descrito en las realizaciones anteriores (es decir, las realizaciones que se refieren al tratamiento del cáncer y al tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico con un taxano y un compuesto coordinador de platino)

excepto por que en lugar de paclitaxel y carboplatino, los taxanos y los compuestos coordinadores de platino que se utilizan juntos en los métodos son: (1) docetaxel (Taxotere®) y cisplatino; (2) paclitaxel y cisplatino; y (3) docetaxel y carboplatino. En otra realización de los métodos de la presente invención el cisplatino se utiliza en cantidades de aproximadamente 30 a aproximadamente 100 mg/m². En otra realización de los métodos de la presente invención el docetaxel se utiliza en cantidades de aproximadamente 30 a aproximadamente 100 mg/m².

En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula 1.0, a un taxano y a un inhibidor del EGF que es un anticuerpo, para su uso en el tratamiento del cáncer. En otra realización el taxano utilizado es el paclitaxel y el inhibidor del EGF es un anticuerpo HER2 (en una realización, Herceptin) o Cetuximab, y en otra realización se utiliza Herceptin. La duración del tratamiento y las cantidades y la administración de dicho compuesto de fórmula 1.0 y del taxano son como se han descrito en las realizaciones anteriores. El inhibidor del EGF que es un anticuerpo se administra una vez a la semana por ciclo y en otra realización se administra en el mismo día que el taxano y en otra realización se administra consecutivamente con el taxano. Por ejemplo, el Herceptin se administra en una dosis de carga de aproximadamente 3 a aproximadamente 5 mg/m² (en otra realización de aproximadamente 4 mg/m²), y después se administra en una dosis de mantenimiento de aproximadamente 2 mg/m² una vez por semana por ciclo durante el resto del ciclo de tratamiento (normalmente el ciclo es de 1 a 4 semanas). En una realización el cáncer tratado es el cáncer de mama.

En otra realización, la presente invención se refiere a (1) un compuesto de fórmula 1.0, a (2) un taxano y a (3) un agente antineoplásico seleccionado entre el grupo que consiste en: (a) un inhibidor del EGF que es una molécula pequeña, (b) un inhibidor del VEGF que es un anticuerpo y (c) un inhibidor de la VEGF cinasa que es una molécula pequeña para su uso en el tratamiento del cáncer. En otra realización, se utiliza el taxano paclitaxel o docetaxel. En otra realización el agente antineoplásico se selecciona entre el grupo que consiste en: tarceva, Iressa, bevacizumab, SU5416, SU6688 y BAY 43-9006. La duración del tratamiento y las cantidades y la administración de dicho compuesto de fórmula 1.0 y del taxano son como se han descrito en las realizaciones anteriores. El inhibidor de la VEGF cinasa que es un anticuerpo normalmente se administra una vez por semana por ciclo. Los inhibidores del EGF y del VEGF que son moléculas pequeñas se administran normalmente diariamente por ciclo. En otra realización, el inhibidor del VEGF que es un anticuerpo se administra en el mismo día que el taxano y en otra realización se administra simultáneamente con el taxano. En otra realización, cuando el inhibidor del EGF que es una molécula pequeña o el inhibidor del VEGF que es una molécula pequeña, se administran en el mismo día que el taxano, la administración es simultáneamente con el taxano. El inhibidor del EGF o el de la VEGF cinasa se administran generalmente en una cantidad de aproximadamente 10 a aproximadamente 500 mg/m².

En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula 1.0, a un derivado de nucleósido antitumoral y a un compuesto de coordinación de platino, para su uso en el tratamiento del cáncer.

Otra realización de la presente invención se refiere a compuestos para su uso en el tratamiento del cáncer que comprende la administración a un paciente que necesite dicho tratamiento de cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de fórmula 1.0, un derivado de nucleósido antitumoral y un compuesto de coordinación de platino, en donde dicho compuesto de fórmula 1.0 se administra todos los días, dicho derivado de nucleósido antitumoral se administra una vez por semana por ciclo y dicho compuesto coordinador de platino se administra una vez por semana por ciclo. Aunque el tratamiento puede ser para una a cuatro semanas por ciclo, en una realización el tratamiento es para una a siete semanas por ciclo.

Otra realización de la presente invención se refiere a compuestos para su uso en el tratamiento del cáncer que comprende la administración a un paciente que necesite dicho tratamiento de cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de fórmula 1.0, un derivado de nucleósido antitumoral y un compuesto de coordinación de platino, en donde dicho compuesto de fórmula 1.0 se administra todos los días, dicho derivado de nucleósido antitumoral se administra una vez por semana por ciclo y dicho compuesto coordinador de platino se administra una vez cada tres semanas por ciclo. Aunque el tratamiento puede ser para una a cuatro semanas por ciclo, en una realización el tratamiento es para una a siete semanas por ciclo.

Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula 1.0, a la gemcitabina y al cisplatino para su uso en el tratamiento del cáncer. En otra realización, dicho compuesto de fórmula 1.0 se administra todos los días, dicha gemcitabina se administra una vez por semana por ciclo y dicho cisplatino se administra una vez por semana por ciclo. En una realización el tratamiento es para una a siete semanas por ciclo.

Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula 1.0, a la gemcitabina y al cisplatino para su uso en el tratamiento del cáncer. En otra realización, dicho compuesto de fórmula 1.0 se administra todos los días, dicha gemcitabina se administra una vez por semana por ciclo y dicho cisplatino se administra una vez cada tres semanas por ciclo. En otra realización el tratamiento es para una a siete semanas.

Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula 1.0, a la gemcitabina y al carboplatino para su uso en el tratamiento del cáncer. En otra realización, dicho compuesto de fórmula 1.0 se administra todos los días, dicha gemcitabina se administra una vez por semana por ciclo y dicho carboplatino se administra una vez por semana por ciclo. En otra realización el tratamiento es para una a siete semanas por ciclo.

Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula 1.0, a la gemcitabina y al carboplatino para su uso en el tratamiento del cáncer. En otra realización, dicho compuesto de fórmula 1.0 se administra todos los días, dicha gemcitabina se administra una vez por semana por ciclo y dicho carboplatino se administra una vez cada tres semanas por ciclo. En otra realización el tratamiento es para una a siete semanas por ciclo.

En las realizaciones anteriores que utilizan gemcitabina, el compuesto de fórmula 1.0 y el compuesto coordinador de platino se administran como se ha descrito anteriormente para las realizaciones que utilizan taxanos. La gemcitabina se administra en una cantidad de aproximadamente 500 a aproximadamente 1250 mg/m². En una realización, la gemcitabina se administra en el mismo día que el compuesto coordinador de platino y, en otra realización, consecutivamente al compuesto coordinador de platino y en otra realización la gemcitabina se administra después del compuesto coordinador de platino.

Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula 1.0 y a un agente antineoplásico seleccionado entre: (1) inhibidores del EGF que son anticuerpos, (2) inhibidores del EGF que son moléculas pequeñas, (3) inhibidores del VEGF que son anticuerpos y (4) inhibidores de la VEGF cinasa que son moléculas pequeñas, todos como se han descrito anteriormente para su uso en el tratamiento de cáncer. El tratamiento es para una a siete semanas por ciclo y en general, para una a cuatro semanas por ciclo. El compuesto de fórmula 1.0 se administra de la misma manera como se ha descrito anteriormente para las otras realizaciones de la presente invención. Los agentes antineoplásicos de moléculas pequeñas generalmente se administran diariamente y los agentes antineoplásicos de anticuerpos se administran generalmente una vez por semana por ciclo. En una realización los agentes antineoplásicos se seleccionan entre el grupo consistente en: Herceptin, Cetuximab, Tarceva, Iressa, bevacizumab, IMC-1C11, SU5416, SU6688 y BAY 43-9006.

En las realizaciones de la presente invención en donde se utiliza un compuesto coordinador de platino, así como al menos otro agente antineoplásico, y estos fármacos se administran consecutivamente, el compuesto coordinador de platino se administra generalmente después de que se hayan administrado los otros agentes antineoplásicos.

Otras realizaciones de la presente invención incluyen la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de radiación al paciente además de la administración de un compuesto de fórmula 1.0 y de los agentes antineoplásicos de las realizaciones descritas anteriormente. La radiación se administra de acuerdo con técnicas y protocolos bien conocidos por los expertos en la materia.

Otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos dos agentes quimioterápicos diferentes y un vehículo farmacéuticamente aceptable para la administración intravenosa. Preferentemente, el vehículo farmacéuticamente aceptable es una solución salina isotónica (NaCl al 0,9 %) o una solución de dextrosa (por ejemplo, dextrosa al 5 %).

Otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula 1.0 y al menos dos agentes antineoplásicos diferentes y un vehículo farmacéuticamente aceptable para la administración intravenosa. Preferentemente, el vehículo farmacéuticamente aceptable es una solución salina isotónica (NaCl al 0,9 %) o una solución de dextrosa (por ejemplo, dextrosa al 5 %).

Otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula 1.0 y al menos un agente antineoplásico y un vehículo farmacéuticamente aceptable para la administración intravenosa. Preferentemente, el vehículo farmacéuticamente aceptable es una solución salina isotónica (NaCl al 0,9 %) o una solución de dextrosa (por ejemplo, dextrosa al 5 %).

Otras realizaciones de la presente invención se refieren al uso de una combinación de al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0 y fármacos para el tratamiento del cáncer de mama, es decir, la presente invención se refiere a una terapia de combinación para el tratamiento del cáncer de mama. Los expertos en la materia apreciarán que los compuestos de fórmula 1.0 y los fármacos se administran generalmente como composiciones farmacéuticas individuales. El uso de una composición farmacéutica que comprende más de un fármaco está dentro del alcance de la presente invención.

Por tanto, otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0 y a una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente antihormonal seleccionado entre el grupo que consiste en: (a) inhibidores de la aromatasas, (b) antiestrógenos y (c) análogos de la LHRH; e incluyendo opcionalmente, al menos un agente quimioterápico para su uso en el tratamiento (o la prevención) del cáncer de mama (es decir, el cáncer de mama postmenopáusico y premenopáusico, por ejemplo, el cáncer de mama dependiente de hormonas).

El compuesto de fórmula 1.0 se administra preferentemente por vía oral y en una realización se administra en forma de cápsula.

Los ejemplos de inhibidores de la aromatasas incluyen pero no se limitan a: Anastrozol (por ejemplo, Arimidex),

Letrozol (por ejemplo, Femara), Exemestano (Aromasin), Fadrozol y Formestano (por ejemplo, Lentaron).

Los ejemplos de antiestrógenos incluyen, pero no se limitan a: Tamoxifeno (por ejemplo, Nolvadex), Fulvestrant (por ejemplo, Faslodex, Raloxifeno (por ejemplo, Evista) y Acolbifeno.

5 Los ejemplos de análogos de LHRH incluyen pero no se limitan a: Goserelina (por ejemplo, Zoladex) y Leuprolida (por ejemplo, Acetato de Leuprolida, tales como Lupron o Lupron Depot).

10 Los ejemplos de agentes quimioterápicos incluyen, pero no se limitan a: Trastuzumab (por ejemplo, Herceptin), Gefitinib (por ejemplo, Iressa), Erlotinib (por ejemplo, Erlotinib HCl, tal como Tarceva), Bevacizumab (por ejemplo, Avastin), Cetuximab (por ejemplo, Erbitux) y Bortezomib (por ejemplo, Velcade).

15 Preferentemente, cuando se utiliza más de un agente antihormonal, cada agente se selecciona entre una categoría diferente de agente. Por ejemplo, un agente es un inhibidor de la aromatasa (por ejemplo, Anastrozol, Letrozol o Exemestano) y un agente es un antiestrógeno (por ejemplo, Tamoxifeno o Fulvestrant).

20 Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0 y a al menos un agente antihormonal seleccionado entre el grupo que consiste en: (a) inhibidores de la aromatasa, (b) antiestrógenos y (c) análogos de la LHRH; y a la administración de una cantidad eficaz de al menos un agente quimioterápico para su uso en el tratamiento o la prevención del cáncer de mama.

25 Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0 y a al menos un agente antihormonal seleccionado entre el grupo que consiste en: (a) inhibidores de la aromatasa, (b) antiestrógenos y (c) análogos de la LHRH para su uso en el tratamiento o la prevención del cáncer de mama.

Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0 y a al menos un agente antihormonal seleccionado entre el grupo que consiste en: (a) inhibidores de la aromatasa y (b) antiestrógenos para su uso en el tratamiento o la prevención del cáncer de mama.

30 Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0, a al menos un agente antihormonal seleccionado entre el grupo que consiste en: (a) inhibidores de la aromatasa y (b) antiestrógenos; y a al menos un agente quimioterápico para su uso en el tratamiento o la prevención del cáncer de mama.

35 Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0 y a al menos un inhibidor de la aromatasa para su uso en el tratamiento o la prevención del cáncer de mama.

40 Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0, a al menos un inhibidor de la aromatasa y a al menos un agente quimioterápico para su uso en el tratamiento o la prevención del cáncer de mama.

45 Otra realización de la presente invención se refiere a (1) al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0; y a al menos un agente antihormonal seleccionado entre el grupo que consiste en: (a) inhibidores de la aromatasa que se seleccionan entre el grupo que consiste en Anastrozol, Letrozol, Exemestano, Fadrozol y Formestano, (b) antiestrógenos que se seleccionan entre el grupo que consiste en: Tamoxifeno, Fulvestrant, Raloxifeno y Acolbifeno y (c) análogos de la LHRH que se seleccionan entre el grupo que consiste en: Goserelina y Leuprolida; y a la administración de una cantidad eficaz de al menos un agente quimioterápico seleccionado entre el grupo que consiste en: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab y Bortezomib para su uso en el tratamiento o la prevención del cáncer de mama.

50 Otra realización de la presente invención se refiere a (1) al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0; y a al menos un agente antihormonal seleccionado entre el grupo que consiste en: (a) inhibidores de la aromatasa que se seleccionan entre el grupo que consiste en Anastrozol, Letrozol, Exemestano, Fadrozol y Formestano, (b) antiestrógenos que se seleccionan entre el grupo que consiste en: Tamoxifeno, Fulvestrant, Raloxifeno y Acolbifeno y (c) análogos de la LHRH que se seleccionan entre el grupo que consiste en: Goserelina y Leuprolida para su uso en el tratamiento o la prevención del cáncer de mama.

60 Otra realización de la presente invención se refiere a (1) al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0; y a al menos un agente antihormonal seleccionado entre el grupo que consiste en: (a) inhibidores de la aromatasa que se seleccionan entre el grupo que consiste en Anastrozol, Letrozol, Exemestano, Fadrozol y Formestano y (b) antiestrógenos que se seleccionan entre el grupo que consiste en: Tamoxifeno, Fulvestrant, Raloxifeno y Acolbifeno para su uso en el tratamiento o la prevención del cáncer de mama.

65 Otra realización de la presente invención se refiere a (1) al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0; y a al menos un agente antihormonal seleccionado entre el grupo que consiste en: (a) inhibidores de la aromatasa que se seleccionan entre el grupo que consiste en Anastrozol, Letrozol, Exemestano, Fadrozol y Formestano y (b)

antiestrógenos que se seleccionan entre el grupo que consiste en: Tamoxifeno, Fulvestrant, Raloxifeno y Acolbifeno; y la administración de una cantidad eficaz de al menos un agente quimioterápico seleccionado entre el grupo que consiste en: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab y Bortezomib para su uso en el tratamiento o la prevención del cáncer.

5 Otra realización de la presente invención se refiere a (1) al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0; y a al menos un inhibidor de la aromatasa seleccionado entre el grupo que consiste en Anastrozol, Letrozol, Exemestano, Fadrozol y Formestano para su uso en el tratamiento o la prevención del cáncer de mama.

10 Otra realización de la presente invención se refiere a (1) al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0; a (2) al menos un inhibidor de la aromatasa que se selecciona entre el grupo que consiste en Anastrozol, Letrozol, Exemestano, Fadrozol y Formestano; y a (3) al menos un agente quimioterápico seleccionado entre el grupo que consiste en: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab y Bortezomib para su uso en el tratamiento o la prevención del cáncer de mama.

15 Otra realización de la presente invención se refiere a (1) al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0; a (2) al menos un inhibidor de la aromatasa; y a (3) al menos un análogo de la LHRH para su uso en el tratamiento o la prevención del cáncer de mama.

20 Otra realización de la presente invención se refiere a (1) al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0; a (2) al menos un antiestrógeno; y a (3) al menos un análogo de la LHRH para su uso en el tratamiento o la prevención del cáncer de mama.

25 Otra realización de la presente invención se refiere a (1) al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0; a (2) al menos un inhibidor de la aromatasa que se selecciona entre el grupo que consiste en Anastrozol, Letrozol, Exemestano, Fadrozol y Formestano; y a (3) al menos un análogo de la LHRH que se selecciona entre el grupo que consiste en: Goserelina y Leuprolida para su uso en el tratamiento o la prevención del cáncer de mama.

30 Otra realización de la presente invención se refiere a (1) al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0; a (2) al menos un antiestrógeno que se selecciona entre el grupo que consiste en: Tamoxifeno, Fulvestrant, Raloxifeno y Acolbifeno; y a (3) al menos un análogo de la LHRH que se selecciona entre el grupo que consiste en: Goserelina y Leuprolida para su uso en el tratamiento o la prevención del cáncer de mama.

35 Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0 y al Anastrozol para su uso en el tratamiento o la prevención del cáncer de mama.

Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0 y al Letrozol para su uso en el tratamiento o la prevención del cáncer de mama.

40 Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0 y al Exemestano para su uso en el tratamiento o la prevención del cáncer de mama.

Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0 y al Fadrozol para su uso en el tratamiento o la prevención del cáncer de mama.

45 Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0 y al Formestano para su uso en el tratamiento o la prevención del cáncer de mama.

50 Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0 y al Tamoxifeno para su uso en el tratamiento o la prevención del cáncer de mama.

Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0 y al Fulvestrant para su uso en el tratamiento o la prevención del cáncer de mama.

55 Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0 y al Raloxifeno para su uso en el tratamiento o la prevención del cáncer de mama.

Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0 y al Acolbifeno para su uso en el tratamiento o la prevención del cáncer de mama.

60 Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0 y a la Goserelina para su uso en el tratamiento o la prevención del cáncer de mama.

65 Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0 y a la Leuprolida para su uso en el tratamiento o la prevención del cáncer de mama.

prevención del cáncer de mama.

5 Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0, al Fadrozol, al Tamoxifeno y a un agente quimioterápico seleccionado entre el grupo que consiste en: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab y Bortezomib para su uso en el tratamiento o la prevención del cáncer de mama.

10 Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0, al Formestano, al Tamoxifeno y a un agente quimioterápico seleccionado entre el grupo que consiste en: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab y Bortezomib para su uso en el tratamiento o la prevención del cáncer de mama.

15 Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0, al Anastrozol, al Fulvestrant y a un agente quimioterápico seleccionado entre el grupo que consiste en: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab y Bortezomib para su uso en el tratamiento o la prevención del cáncer de mama.

20 Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0, al Letrozol, al Fulvestrant y a un agente quimioterápico seleccionado entre el grupo que consiste en: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab y Bortezomib para su uso en el tratamiento o la prevención del cáncer de mama.

25 Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0, al Exemestano, al Fulvestrant y a un agente quimioterápico seleccionado entre el grupo que consiste en: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab y Bortezomib para su uso en el tratamiento o la prevención del cáncer de mama.

30 Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0, al Fadrozol, al Fulvestrant y a un agente quimioterápico seleccionado entre el grupo que consiste en: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab y Bortezomib para su uso en el tratamiento o la prevención del cáncer de mama.

35 Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0, al Formestano, al Fulvestrant y a un agente quimioterápico seleccionado entre el grupo que consiste en: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab y Bortezomib para su uso en el tratamiento o la prevención del cáncer de mama.

40 Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0, a la Goserelina y al Tamoxifeno para su uso en el tratamiento o la prevención del cáncer de mama.

Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0, a la Goserelina y al Fulvestrant para su uso en el tratamiento o la prevención del cáncer de mama.

45 Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0, a la Goserelina y al Raloxifeno para su uso en el tratamiento o la prevención del cáncer de mama.

Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0, a la Goserelina y al Acolbifeno para su uso en el tratamiento o la prevención del cáncer de mama.

50 Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0, a la Leuprolida y al Tamoxifeno para su uso en el tratamiento o la prevención del cáncer de mama.

55 Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0, a la Leuprolida y al Fulvestrant para su uso en el tratamiento o la prevención del cáncer de mama.

Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0, a la Leuprolida y al Raloxifeno para su uso en el tratamiento o la prevención del cáncer de mama.

60 Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0, a la Leuprolida y al Acolbifeno para su uso en el tratamiento o la prevención del cáncer de mama.

Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0, a la Goserelina y al Anastrozol para su uso en el tratamiento o la prevención del cáncer de mama.

65 Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0, a la Goserelina y al Letrozol para su uso en el tratamiento o la prevención del cáncer de mama.

- Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0, a la Goserelina y al Exemestano para su uso en el tratamiento o la prevención del cáncer de mama.
- 5 Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0, a la Goserelina y al Fadrozol para su uso en el tratamiento o la prevención del cáncer de mama.
- Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0, a la Goserelina y al Formestano para su uso en el tratamiento o la prevención del cáncer de mama.
- 10 Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0, a la Leuprolida y al Anastrozol para su uso en el tratamiento o la prevención del cáncer de mama.
- Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0, a la Leuprolida y al Letrozol para su uso en el tratamiento o la prevención del cáncer de mama.
- 15 Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0, a la Leuprolida y al Exemestano para su uso en el tratamiento o la prevención del cáncer de mama.
- Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0, a la Leuprolida y al Fadrozol para su uso en el tratamiento o la prevención del cáncer de mama.
- 20 Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0, a la Leuprolida y al Formestano para su uso en el tratamiento o la prevención del cáncer de mama.
- 25 Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0 y al Anastrozol para su uso en el tratamiento o la prevención del cáncer de mama.
- Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0 y al Letrozol para su uso en el tratamiento o la prevención del cáncer de mama.
- 30 Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0 y al Exemestano para su uso en el tratamiento o la prevención del cáncer de mama.
- Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0 y al Tamoxifeno para su uso en el tratamiento o la prevención del cáncer de mama.
- 35 Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0 y al Fulvestrant para su uso en el tratamiento o la prevención del cáncer de mama.
- 40 Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0, al Anastrozol y al Fulvestrant para su uso en el tratamiento o la prevención del cáncer de mama.
- Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0, al Letrozol y al Fulvestrant para su uso en el tratamiento o la prevención del cáncer de mama.
- 45 Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0, al Exemestano y al Fulvestrant para su uso en el tratamiento o la prevención del cáncer de mama.
- Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0, al Anastrozol y al Tamoxifeno para su uso en el tratamiento o la prevención del cáncer de mama.
- 50 Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0, al Letrozol y al Tamoxifeno para su uso en el tratamiento o la prevención del cáncer de mama.
- 55 Otra realización de la presente invención se refiere a al menos un (por ejemplo, uno) compuesto de fórmula 1.0, al Exemestano y al Tamoxifeno para su uso en el tratamiento o la prevención del cáncer de mama.
- Otras realizaciones de la presente invención se refieren a cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente para el tratamiento del cáncer de mama en donde el agente quimioterápico es Trastuzumab.
- 60 Otras realizaciones de la presente invención se refieren a cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente para el tratamiento o la prevención del cáncer de mama en donde el método se refiere al tratamiento del cáncer de mama.
- 65 El compuesto de fórmula 1.0, los agentes antihormonales y los agentes quimioterápicos pueden administrarse simultáneamente o secuencialmente.

Los agentes antihormonales y los agentes quimioterápicos opcionales se administran de acuerdo con sus protocolos, cantidades de dosificación y formas de dosificación que son bien conocidos por los expertos en la materia (por ejemplo, el *Physician's Desk Reference* o la bibliografía publicada). Por ejemplo, para el Tamoxifeno, Fulvestrant, Raloxifeno, Anastrozol, Letrozol, Exemestano, Leuprolida y Goserelina, véase el *Physician's Desk Reference*, 57ª edición, 2003, publicado por Thomas PDR en Montvale, N.J. 07645-1742, cuya divulgación se incorpora en el presente documento por referencia a la misma.

En general, en las realizaciones que se refieren a los métodos de tratamiento del cáncer de mama: (1) el compuesto de fórmula 1.0 puede administrarse diariamente (por ejemplo, una vez al día y en una realización dos veces al día), (2) los inhibidores de la aromatasas pueden administrarse de acuerdo con el protocolo conocido para el inhibidor de la aromatasas utilizado (por ejemplo, una vez por día), (3) los antiestrógenos pueden administrarse de acuerdo con el protocolo conocido para el antiestrógeno utilizado (por ejemplo, desde una vez al día a una vez al mes), (4) el análogo de la LHRH puede administrarse de acuerdo con el protocolo conocido para el análogo de la LHRH utilizado (por ejemplo, de una vez al mes a una vez cada tres meses) y (5) el agente quimioterápico puede administrarse de acuerdo con el protocolo conocido para el agente quimioterápico utilizado (por ejemplo, desde una vez al día a una vez por semana).

La radioterapia, si se administra en los tratamientos anteriores para el cáncer de mama, se administra generalmente de acuerdo con los protocolos conocidos antes de la administración del compuesto de fórmula 1.0, los agentes antihormonales y los agentes quimioterápicos opcionales.

El tratamiento de acuerdo con los usos de tratamiento del cáncer de mama es continuo (es decir, se sigue una pauta de dosificación continua). El tratamiento se continúa hasta que hay una respuesta completa o hasta que el médico experto determina que el paciente no se está beneficiando del tratamiento (por ejemplo, cuando hay progresión de la enfermedad).

El protocolo de tratamiento continuo para el cáncer de mama puede cambiarse a una pauta de tratamiento discontinua si, a criterio del médico experto, el paciente se beneficiaría de una pauta de tratamiento discontinua con uno o más de los fármacos administrados. Por ejemplo, el compuesto de fórmula 1.0 puede administrarse utilizando una pauta de tratamiento discontinua mientras que los restantes fármacos utilizados en el tratamiento se administran como se describe en el presente documento. Un ejemplo de un protocolo de tratamiento discontinuo para el compuesto de fórmula 1.0 es un ciclo de repetición de tres semanas con el compuesto de fórmula 1.0 seguido de una semana sin el compuesto de fórmula 1.0.

Después de que se logra una respuesta completa con el tratamiento del cáncer de mama, puede continuarse la terapia de mantenimiento con el compuesto de fórmula 1.0 utilizando la dosificación descrita en los métodos de la presente invención. La terapia de mantenimiento puede incluir también la administración de los agentes antihormonales utilizando la dosificación descrita en los métodos de la presente invención. La terapia de mantenimiento puede ser solo con los agentes antihormonales. Por ejemplo, después de que se logra una respuesta completa, un inhibidor de la aromatasas (por ejemplo, Anastrozol, Letrozol o Exemestano) puede continuarse durante un máximo de cinco años. O, por ejemplo, puede utilizarse un antiestrógeno, por ejemplo, el Tamoxifeno, durante un máximo de cinco años después de que se logra una respuesta completa. O, por ejemplo, puede utilizarse un antiestrógeno (por ejemplo, el Tamoxifeno) durante un máximo de cinco años después de que se logra una respuesta completa seguido del uso de un inhibidor de la aromatasas (por ejemplo, Anastrozol, Letrozol o Exemestano) durante un máximo de cinco años.

En las realizaciones que se refieren al tratamiento del cáncer de mama descritas anteriormente, el compuesto de fórmula 1.0 se administra de forma continua en una dosis diaria total de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 600 mg. Normalmente, esta cantidad se administra en dosis divididas y en una realización se administra esta cantidad dos veces al día. En una realización, el compuesto de fórmula 1.0 se dosifica dos veces al día en una cantidad de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 300 mg por dosis. En otra realización, el compuesto de fórmula 1.0 se dosifica dos veces al día en una cantidad de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 200 mg por dosis. Los ejemplos incluyen el compuesto de fórmula 1.0 dosificado dos veces al día a 100 mg por dosis. Los ejemplos también incluyen el compuesto de fórmula 1.0 dosificado dos veces al día a 200 mg por dosis.

El Anastrozol se administra por vía oral y se dosifica una vez al día en cantidades de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 mg por dosis y en una realización en una cantidad de aproximadamente 1,0 mg por dosis.

El Letrozol se administra por vía oral y se dosifica una vez al día en cantidades de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 10 mg por dosis y en una realización en una cantidad de aproximadamente 2,5 mg por dosis.

El Exemestano se administra por vía oral y se dosifica una vez al día en cantidades de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 mg por dosis y en una realización en una cantidad de aproximadamente 25 mg por dosis.

El Fadrozol se administra por vía oral y se dosifica dos veces al día en cantidades de aproximadamente 0,5 a

aproximadamente 10 mg y en una realización en una cantidad de aproximadamente 2,0 mg por dosis.

5 El Formestano se administra por vía intramuscular y se dosifica una vez cada dos semanas en cantidades de aproximadamente 100 a aproximadamente 500 mg por dosis y en una realización en una cantidad de aproximadamente 250 mg por dosis.

El Tamoxifeno se administra por vía oral y se dosifica una vez al día en cantidades de aproximadamente 10 a aproximadamente 100 mg por dosis y en una realización en una cantidad de aproximadamente 20 mg por dosis.

10 El Fulvestrant se administra por vía intramuscular y se dosifica una vez al mes en cantidades de aproximadamente 100 a aproximadamente 1.000 mg por dosis y en una realización en una cantidad de aproximadamente 250 mg por dosis.

15 El Raloxifeno se administra por vía oral y se dosifica una vez al día en cantidades de aproximadamente 10 a aproximadamente 120 mg por dosis y en una realización en una cantidad de aproximadamente 60 mg por dosis.

El Acolbifeno se administra por vía oral y se dosifica una vez al día en cantidades de aproximadamente 5 a aproximadamente 20 mg por dosis y en una realización en una cantidad de aproximadamente 20 mg por dosis.

20 La Goserelina se administra por vía subcutánea y se dosifica una vez al mes o una vez cada tres meses, en cantidades de aproximadamente 2 a aproximadamente 20 mg por dosis y en una realización en una cantidad de aproximadamente 3,6 mg por dosis cuando se administra una vez al mes y en otra realización en una cantidad de aproximadamente 10,8 mg por dosis cuando se administra una vez cada tres meses.

25 La Leuprolida se administra por vía subcutánea y se dosifica una vez al mes o una vez cada tres meses, en cantidades de aproximadamente 2 a aproximadamente 20 mg por dosis y en una realización en una cantidad de aproximadamente 3,75 mg por dosis cuando se administra una vez al mes y en otra realización en una cantidad de aproximadamente 11,25 mg por dosis cuando se administra una vez cada tres meses.

30 El Trastuzumab se administra por vía intravenosa y se dosifica una vez a la semana en cantidades de aproximadamente 2 a aproximadamente 20 mg/kg por dosis y en una realización en una cantidad de aproximadamente 2 mg/kg por dosis. El Trastuzumab se administra generalmente inicialmente en una dosis de carga que es generalmente dos veces la dosis de la dosis semanal. Por tanto, por ejemplo, se administra una dosis de carga 4 mg/kg y después la dosificación es 2 mg/kg por dosis por semana.

35 El Gefitinib se administra por vía oral y se dosifica una vez al día en cantidades de aproximadamente 100 a aproximadamente 1.000 mg por dosis y en una realización en una cantidad de aproximadamente 250 mg por dosis.

40 El Erlotinib se administra por vía oral y se dosifica una vez al día en cantidades de aproximadamente 100 a aproximadamente 500 mg por dosis y en una realización en una cantidad de aproximadamente 150 mg por dosis.

45 El Bevacizumab se administra por vía intravenosa y se dosifica una vez cada dos semanas en cantidades de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 15 mg por kilogramo de peso corporal por dosis y en una realización en una cantidad de aproximadamente 10 mg por kilogramo por dosis.

El Cetuximab se administra por vía intravenosa y se dosifica una vez a la semana en cantidades de aproximadamente 200 a aproximadamente 500 mg por metro cuadrado por dosis y en una realización en una cantidad de aproximadamente 250 mg por metro cuadrado por dosis.

50 El Bortezomib se administra por vía intravenosa y se dosifica dos veces a la semana durante 2 semanas seguido de un período de descanso de 10 días (ciclo de 21 días de tratamiento) para un máximo de 8 ciclos de tratamiento en cantidades de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,5 mg por metro cuadrado por dosis y en una realización en una cantidad de aproximadamente 1,3 mg por metro cuadrado por dosis.

55 Por tanto, en una realización de la presente invención se trata (o se previene) el cáncer de mama en un paciente que necesita dicho tratamiento en donde dicho tratamiento comprende la administración a dicho paciente de: (1) el compuesto de fórmula 1.0 por vía oral en una cantidad de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 300 mg por dosis en donde cada dosis se administra dos veces al día y (2) Anastrozol por vía oral en una cantidad de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 mg por dosis en donde cada dosis se administra una vez al día.

60 En otra realización de la presente invención se trata (o se previene) el cáncer de mama en un paciente que necesita dicho tratamiento en donde dicho tratamiento comprende la administración a dicho paciente de: (1) el compuesto de fórmula 1.0 por vía oral en una cantidad de aproximadamente 100 a 200 mg por dosis, en donde cada dosis se administra dos veces al día y (2) Anastrozol en una cantidad de aproximadamente 1,0 mg por dosis en donde cada dosis se administra una vez al día.

65

5 En otra realización de la presente invención se trata (o se previene) el cáncer de mama en un paciente que necesita dicho tratamiento en donde dicho tratamiento comprende la administración a dicho paciente de: (1) el compuesto de fórmula 1.0 por vía oral en una cantidad de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 300 mg por dosis en donde cada dosis se administra dos veces al día y (2) Letrozol por vía oral en una cantidad de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 10 mg por dosis en donde cada dosis se administra una vez al día.

10 En otra realización de la presente invención se trata (o se previene) el cáncer de mama en un paciente que necesita dicho tratamiento en donde dicho tratamiento comprende la administración a dicho paciente de: (1) el compuesto de fórmula 1.0 por vía oral en una cantidad de aproximadamente 100 a 200 mg por dosis, en donde cada dosis se administra dos veces al día y (2) Letrozol por vía oral en una cantidad de aproximadamente 2,5 mg por dosis en donde cada dosis se administra una vez al día.

15 En otra realización de la presente invención se trata (o se previene) el cáncer de mama en un paciente que necesita dicho tratamiento en donde dicho tratamiento comprende la administración a dicho paciente de: (1) el compuesto de fórmula 1.0 por vía oral en una cantidad de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 300 mg por dosis en donde cada dosis se administra dos veces al día y (2) Exemestano por vía oral en una cantidad de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 mg por dosis en donde cada dosis se administra una vez al día.

20 En otra realización de la presente invención se trata (o se previene) el cáncer de mama en un paciente que necesita dicho tratamiento en donde dicho tratamiento comprende la administración a dicho paciente de: (1) el compuesto de fórmula 1.0 por vía oral en una cantidad de aproximadamente 100 a 200 mg por dosis, en donde cada dosis se administra dos veces al día y (2) Exemestano en una cantidad de aproximadamente 25 mg por dosis en donde cada dosis se administra una vez al día.

25 En otra realización de la presente invención se trata (o se previene) el cáncer de mama en un paciente que necesita dicho tratamiento en donde dicho tratamiento comprende la administración a dicho paciente de: (1) el compuesto de fórmula 1.0 por vía oral en una cantidad de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 300 mg por dosis en donde cada dosis se administra dos veces al día y (2) Fulvestrant por vía intramuscular en una cantidad de aproximadamente 100 a aproximadamente 1000 mg por dosis en donde cada dosis se administra una vez al mes.

30 En otra realización de la presente invención se trata (o se previene) el cáncer de mama en un paciente que necesita dicho tratamiento en donde dicho tratamiento comprende la administración a dicho paciente de: (1) el compuesto de fórmula 1.0 por vía oral en una cantidad de aproximadamente 100 a 200 mg por dosis, en donde cada dosis se administra dos veces al día y (2) Fulvestrant por vía intramuscular en una cantidad de aproximadamente 250 mg por dosis en donde cada dosis se administra una vez al mes.

35 En otra realización de la presente invención se trata (o se previene) el cáncer de mama en un paciente que necesita dicho tratamiento en donde dicho tratamiento comprende la administración a dicho paciente de: (1) el compuesto de fórmula 1.0 por vía oral en una cantidad de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 300 mg por dosis en donde cada dosis se administra dos veces al día y (2) Tamoxifeno por vía oral en una cantidad de aproximadamente 10 a aproximadamente 100 mg por dosis en donde cada dosis se administra una vez al día.

45 En otra realización de la presente invención se trata (o se previene) el cáncer de mama en un paciente que necesita dicho tratamiento en donde dicho tratamiento comprende la administración a dicho paciente de: (1) el compuesto de fórmula 1.0 por vía oral en una cantidad de aproximadamente 100 a 200 mg por dosis, en donde cada dosis se administra dos veces al día y (2) Tamoxifeno por vía oral en una cantidad de aproximadamente 20 mg por dosis en donde cada dosis se administra una vez al día.

50 En otras realizaciones de la presente invención se trata el cáncer de mama en un paciente que necesita dicho tratamiento en donde dicho tratamiento comprende la administración del compuesto de fórmula 1.0, uno de los inhibidores de la aromatasas (por ejemplo, Anastrozol, Letrozol o Exemestano, y en una realización Anastrozol) y uno de los antiestrógenos (por ejemplo, Fulvestrant o Tamoxifeno), en donde el compuesto de fórmula 1.0, el inhibidor de la aromatasas y el antiestrógeno se administran en las dosis descritas anteriormente.

55 Por tanto, por ejemplo, en otra realización de la presente se trata (o se previene) el cáncer de mama en un paciente que necesita dicho tratamiento en donde dicho tratamiento comprende la administración a dicho paciente de: (1) el compuesto de fórmula 1.0 por vía oral en una cantidad de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 300 mg por dosis en donde cada dosis se administra dos veces al día, (2) Anastrozol por vía oral en una cantidad de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 mg por dosis en donde cada dosis se administra una vez al día y (3) Fulvestrant por vía intramuscular en una cantidad de aproximadamente 100 a aproximadamente 1000 mg por dosis en donde cada dosis se administra una vez al mes.

65 En otra realización de la presente invención se trata (o se previene) el cáncer de mama en un paciente que necesita dicho tratamiento en donde dicho tratamiento comprende la administración a dicho paciente de: (1) el compuesto de fórmula 1.0 por vía oral en una cantidad de aproximadamente 100 a 200 mg por dosis, en donde cada dosis se administra dos veces al día, (2) Anastrozol por vía oral en una cantidad de aproximadamente 1,0 mg por dosis en

cada dosis se administra dos veces al día, (2) Exemestano por vía oral en una cantidad de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 mg por dosis en donde cada dosis se administra una vez al día y (3) Tamoxifeno por vía oral en una cantidad de aproximadamente 10 a aproximadamente 100 mg por dosis en donde cada dosis se administra una vez al día.

5 En otra realización de la presente invención se trata (o se previene) el cáncer de mama en un paciente que necesita dicho tratamiento en donde dicho tratamiento comprende la administración a dicho paciente de: (1) el compuesto de fórmula 1.0 por vía oral en una cantidad de aproximadamente 100 a 200 mg por dosis, en donde cada dosis se administra dos veces al día, (2) Exemestano por vía oral en una cantidad de aproximadamente 25 mg por dosis en
10 donde cada dosis se administra una vez al día y (3) Tamoxifeno por vía oral en una cantidad de aproximadamente 20 mg por dosis en donde cada dosis se administra una vez al día.

Los expertos en la materia apreciarán que cuando se utilizan otras combinaciones de agentes antihormonales, el agente antihormonal individual se utiliza en las cantidades especificadas anteriormente para ese agente antihormonal individual.
15

Otras realizaciones del tratamiento del cáncer de mama se refieren a los métodos de tratamiento del cáncer de mama descritos anteriormente en donde el compuesto de fórmula 1.0 se dosifica dos veces al día en una cantidad de aproximadamente 100 mg por dosis.
20

Otras realizaciones del tratamiento del cáncer de mama se refieren a los métodos de tratamiento del cáncer de mama descritos anteriormente en donde el compuesto de fórmula 1.0 se dosifica dos veces al día en una cantidad de aproximadamente 200 mg por dosis.

25 Otras realizaciones del tratamiento del cáncer de mama se refieren a los métodos de tratamiento del cáncer de mama descritos anteriormente en donde el agente quimioterápico se administra en adición al compuesto de fórmula 1.0 y al agente antihormonal (o agentes antihormonales). En estas realizaciones los intervalos de dosificación del compuesto de fórmula 1.0 y de los agentes antihormonales son como los descritos anteriormente en las terapias de combinación o los descritos anteriormente para el compuesto de fórmula 1.0 y los agentes antihormonales
30 individuales y las dosificaciones de los agentes quimioterápicos son las descritos anteriormente para el agente quimioterápico individual. Las dosificaciones para los agentes quimioterápicos son bien conocidas en la técnica.

Otras realizaciones de la presente invención se refieren a composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de fórmula 1.0 y al menos un agente antihormonal y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
35

Otras realizaciones de la presente invención se refieren a composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de fórmula 1.0, al menos un agente antihormonal, al menos un agente quimioterápico y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

40 Otras realizaciones de la presente invención se refieren a composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de fórmula 1.0, al menos un agente quimioterápico y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los expertos en la materia apreciarán que los compuestos (fármacos) utilizados en los métodos de la presente invención están disponibles para el médico experto en las composiciones farmacéuticas (formas de dosificación) del fabricante y se utilizan en aquellas composiciones. Por tanto, la enumeración del compuesto o la clase de compuestos en los métodos descritos anteriormente puede reemplazarse por una enumeración de una composición farmacéutica que comprende el compuesto particular o la clase de compuestos. Por ejemplo, la realización que se refiere a un método para el tratamiento del cáncer que comprende la administración a un paciente que necesita dicho tratamiento de cantidades terapéuticamente eficaces del compuesto de fórmula 1.0, un taxano y un compuesto de coordinación de platino, incluye dentro de su alcance un método para el tratamiento del cáncer que comprende la administración a un paciente que necesita dicho tratamiento de cantidades terapéuticamente eficaces de una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula 1.0, una composición farmacéutica que comprende un taxano y una composición farmacéutica que comprende un compuesto de coordinación de platino.
45
50

55 Los expertos en la materia reconocerán que las dosificaciones reales y los protocolos para la administración empleados en los métodos de la presente invención pueden variarse de acuerdo con el criterio del médico experto. La dosificación real empleada puede variarse dependiendo de las necesidades del paciente y de la gravedad de la afección que se trata. La determinación de la dosificación apropiada para una situación particular está dentro de la experiencia de la técnica. Puede realizarse una determinación para variar las dosificaciones y los protocolos para la administración después de que el médico experto tenga en cuenta factores tales como la edad, el estado y tamaño del paciente, así como la gravedad del cáncer que se trata y la respuesta del paciente al tratamiento.
60

La cantidad y frecuencia de administración del compuesto de fórmula 1.0 y de los agentes quimioterápicos se regularán de acuerdo con el criterio del médico especialista (médico) considerando factores tales como la edad, el estado y tamaño del paciente, así como la gravedad del cáncer que se trata.
65

5 El agente quimioterápico puede administrarse de acuerdo con los protocolos terapéuticos bien conocidos en la técnica. Será evidente para los expertos en la materia que la administración del agente quimioterápico puede variarse dependiendo del cáncer que se está tratando y de los efectos conocidos del agente quimioterápico sobre esa enfermedad. Asimismo, de acuerdo con el conocimiento del médico experto, los protocolos terapéuticos (por ejemplo, las cantidades de dosificación y los tiempos de administración) pueden variarse en vista de los efectos observados de los agentes terapéuticos administrados sobre el paciente y en vista de las respuestas observadas del cáncer a los agentes terapéuticos administrados.

10 La administración inicial puede realizarse de acuerdo con protocolos establecidos conocidos en la técnica y, después, basándose en los efectos observados, la dosificación, los modos de administración y los tiempos de administración pueden modificarse por el médico experto.

15 La elección particular del agente quimioterápico dependerá del diagnóstico de los médicos especialistas y de su criterio acerca del estado del paciente y del protocolo de tratamiento apropiado.

La determinación del orden de administración y del número de repeticiones de administración del agente quimioterápico durante un protocolo de tratamiento, está dentro del conocimiento del médico experto después de la evaluación del cáncer que se trata y del estado del paciente.

20 Por tanto, de acuerdo con la experiencia y el conocimiento, el médico en ejercicio puede modificar cada protocolo para la administración de un agente quimioterápico de acuerdo con las necesidades individuales del paciente, a medida que avanza el tratamiento. Todas estas modificaciones están dentro del alcance de la presente invención.

25 La elección particular de los agentes antihormonales, de los agentes quimioterápicos opcionales y de la radiación opcional dependerá del diagnóstico de los médicos especialistas y de su criterio acerca del estado del paciente y del protocolo de tratamiento apropiado.

30 La determinación del orden de administración y del número de repeticiones de administración de los agentes antihormonales, de los agentes quimioterápicos opcionales y de la radiación opcional durante un protocolo de tratamiento, está dentro del conocimiento del médico experto después de la evaluación del cáncer de mama que se trata y del estado del paciente.

35 Por tanto, de acuerdo con la experiencia y el conocimiento, el médico en ejercicio puede modificar cada protocolo para la administración de agentes antihormonales, de agentes quimioterápicos opcionales y de radiación opcional de acuerdo con las necesidades del paciente individual, a medida que avanza el tratamiento. Todas estas modificaciones están dentro del alcance de la presente invención.

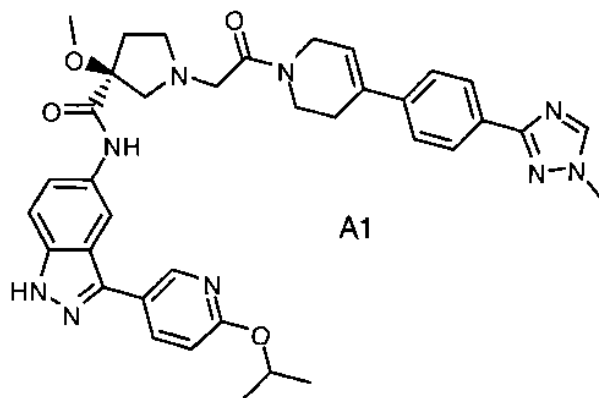
40 El médico especialista, al juzgar si el tratamiento es eficaz a la dosis administrada, considerará el bienestar general del paciente así como los signos más definidos tales como el alivio de los síntomas asociados al cáncer (por ejemplo, el dolor, la tos (para el cáncer de pulmón) y la falta de aliento (para el cáncer de pulmón)), la inhibición del crecimiento del tumor, la contracción real del tumor o la inhibición de la metástasis. El tamaño del tumor puede medirse mediante métodos convencionales, tales como los estudios radiológicos, por ejemplo, la TAC o la exploración por IRM y las mediciones sucesivas pueden utilizarse para juzgar si el crecimiento del tumor se ha ralentizado o incluso revertido. El alivio de los síntomas relacionados con la enfermedad tales como el dolor y la mejoría en el estado general también pueden utilizarse para ayudar a juzgar la eficacia del tratamiento.

50 Los compuestos de la invención pueden prepararse de acuerdo con los procesos descritos en el documento US 2007/0191604 publicado el 16 de agosto de 2007, el documento N° de serie de los EE.UU. 11/810282 presentado el 5 de junio de 2007, así como los procesos que se describen a continuación. Las divulgaciones del documento US 2007/0191604 y el documento N° de serie de los EE.UU. 11/810282 se incorporan en el presente documento por referencia a los mismos.

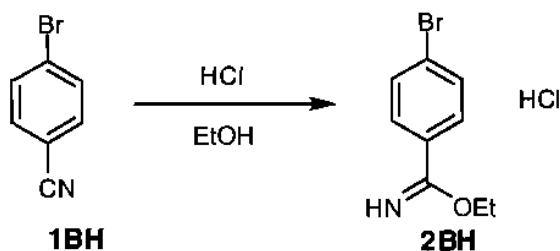
55 Las condiciones de la CLEM son: (1) columna: C-18 de fase inversa, 5 µm, 4,6 x 50°mm, (2) EM: PE Sciex API-150EX y (3) HPLC: Shimadzu LC-10 ADVP, 1 ml/min, gradiente lineal de acetonitrilo al 10 % en agua a acetonitrilo al 95 % en agua, conteniendo ambos TFA al 0,05 %.

Ejemplo 1**Síntesis de [3-(6-Isopropoxi-piridin-3-il)-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 3-metoxi-1-(2-{4-[4-(1-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-3,6-dihidro-2H-1-piridin-il}-2-oxo-etil)-pirrolidin-3-carboxílico**

5

**Síntesis de 2-cloro-1-{4-[4-(1-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il}-etanona**

10

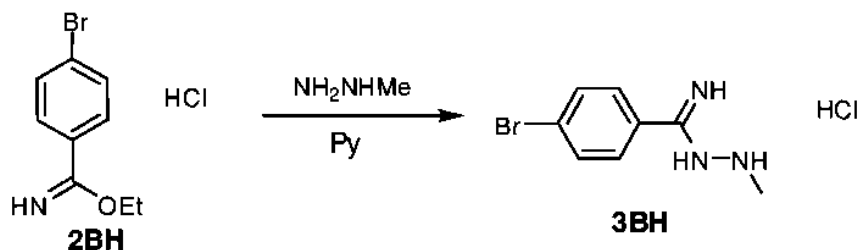
**Etapas 1: Preparación de éster etílico del ácido 4-bromo-bencimídico**

15

Se suspendió 4-bromo-4-benzonitrilo (5 g) en EtOH absoluto (100 ml) y se enfriaron hasta 0-5 °C. Se burbujó HCl gas a través de la mezcla, inicialmente vigorosamente durante varios minutos y después lentamente durante 5 horas. La solución resultante se dejó en agitación durante la noche. La mayor parte del disolvente se eliminó y el precipitado se filtró, se lavó con EtOH dos veces y se secó para proporcionar el compuesto **2BH** (4,1 g) en forma de un sólido de color blanco.

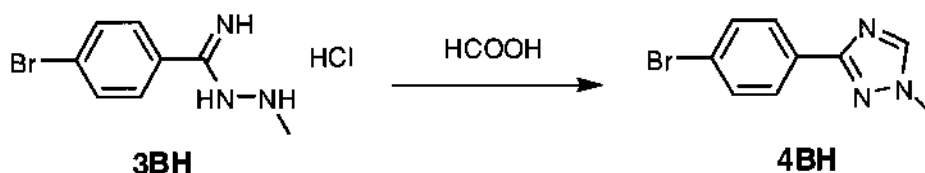
Etapas 2: Preparación del Compuesto 3BH

25



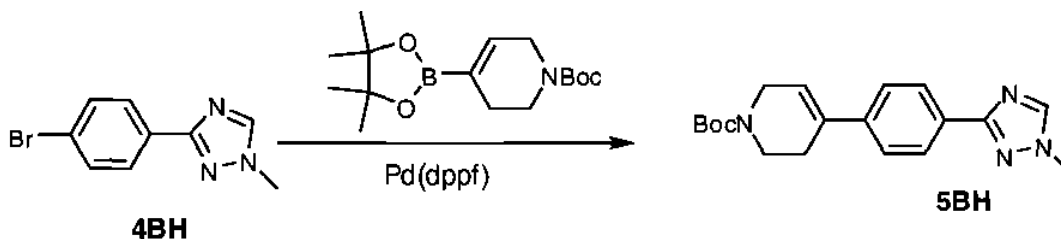
El éster etílico del ácido 4-bromo-bencimídico (2,12 g, 8^ommoles) se disolvió en piridina (20 ml). Se añadió metilhidrazina (640 µl, 12^ommoles) con agitación y la mezcla resultante se dejó en agitación durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió éter, la mezcla se filtró, se lavó con éter tres veces y se secó para proporcionar el compuesto **3BH** (2,2 g).

30

Etapas 3: Preparación de 3-(4-bromo-fenil)-1-metil-1H-[1,2,4]triazol

Una mezcla del compuesto **3BH** (2,2 g) en ácido fórmico (30 ml) se calentó a reflujo durante la noche y se concentró. El residuo se trató con NaHCO₃ saturado y se extrajo con EtOAc tres veces. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄. Después de la concentración, se obtuvo el compuesto **4BH** en forma de cristales incoloros (1,39 g). (Nota: se descubrió que la reacción puede realizarse en solo dos horas. En síntesis a gran escala, utilizar NaOH al 10 % para reemplazar el NaHCO₃).

Etapas 4: Preparación de éster *tert*-butílico del ácido 4-[4-(1-metil-1*H*-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-carboxílico

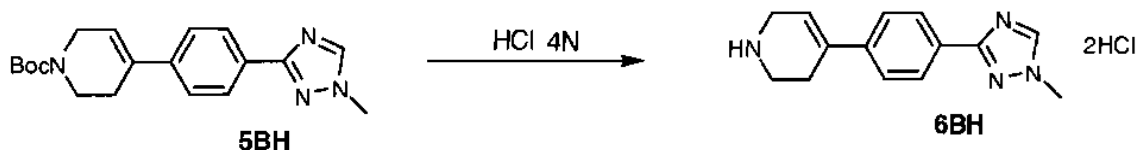


10

A un matraz grande a presión, se le cargaron el compuesto **4BH** (13,3 g, 55,9^ommoles), éster *tert*-butílico del ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]di-oxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-carboxílico (19 g, 61,5^ommol), [1,1-bis(difenilfosfosfino)-ferroceno]dicloropaldio(II), complejo con diclorometano (1:1) (2,3 g, 2,8^ommol), K₂CO₃ (23,2 g, 168^ommol) y DME/agua (5:1, 120 ml). La mezcla se desgasificó brevemente con Ar durante -0,5 minutos, se tapó y se agitó a 80°C durante la noche. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y salmuera. Se aisló la capa orgánica y se secó (MgSO₄). Después de la concentración, el residuo se purificó sobre gel de sílice. La elución con MeOH/EtOAc (0-10 %) proporcionó el producto deseado **5BH** (13,9 g, 73 %).

15

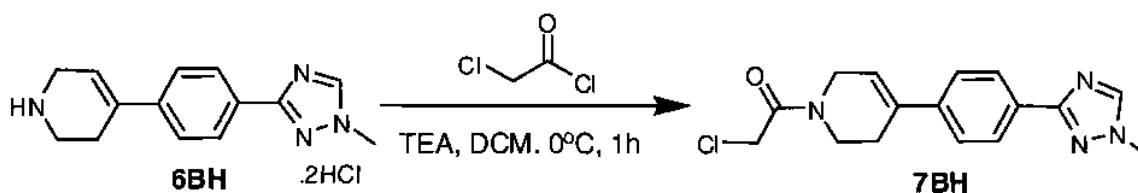
Etapas 5: Preparación de clorhidrato de 4-[4-(1-metil-1*H*-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina



El grupo Boc puede eliminarse mediante el tratamiento del compuesto **5BH** con HCl 4N en dioxano a temperatura ambiente durante dos horas. La eliminación del disolvente al vacío proporcionó el compuesto **6BH**.

25

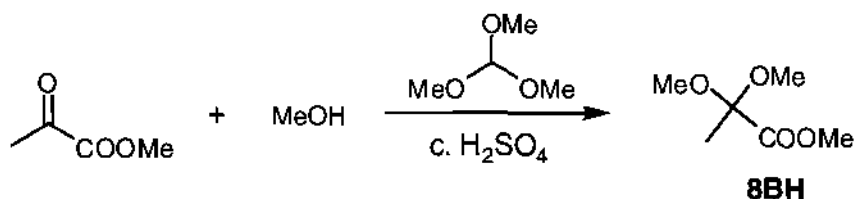
Etapas 6: Preparación de 2-cloro-1-(4-[4-(1-metil-1*H*-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-il)-etana



30

A una solución fría (0 °C) de 4-[4-(1-metil-1*H*-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina **6BH** (13,7 g, 44^ommol) en diclorometano (450 ml) se le añadió TEA (37 ml, 264 mmol) gota a gota. Después de agitar a 0 °C durante 10 min, se le añadió cloruro de cloroacetilo (10,5 ml, 132^ommoles) a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 hora y se inactivó con agua (165 ml). La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (600 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄. La mezcla de reacción se concentró a ~50 ml, se añadió éter y el sólido se filtró para obtener el producto deseado **7BH** (8,74 g).

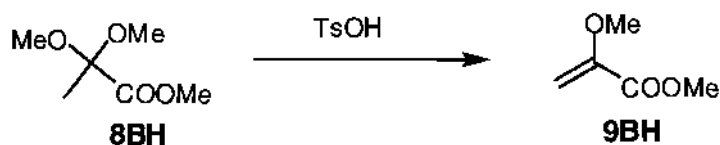
35

Síntesis de éster metílico del ácido 3-metoxi-pirrolidin-3-carboxílico**Etapa 1: Preparación de α,α -dimetoxipropionato de metilo**

5

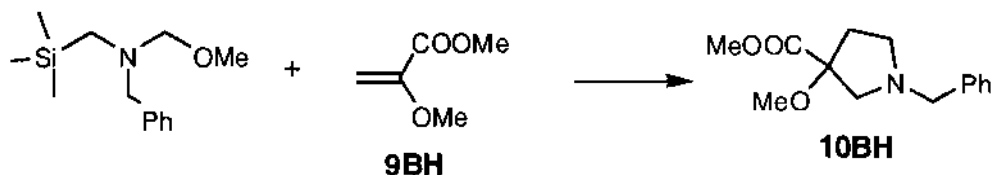
Se siguió el procedimiento de Ernest Wenkert, *et al.* (*JACS*, **1983**, *105*, 2021-2029). Una solución de piruvato de metilo (44 g), ortoformiato de trimetilo (62 ml), H_2SO_4 concentrado (0,2 ml) en MeOH (120 ml) se calentó a reflujo durante 4 horas. En el siguiente período de una hora, el disolvente (aproximadamente 80 ml) se eliminó por destilación. La mezcla de reacción se enfrió a 10 °C, se vertió en una solución de KOH (1,2 g de KOH en 600 ml de agua) y se extrajo con éter (3 veces). Los extractos de éter combinados se lavaron con salmuera y se secaron (MgSO_4). Después de la concentración, el residuo se destiló al vacío para proporcionar el acetal (**8BH**) (40 g, 62 %, 40-43 °C/0,13 kPa).

10

Etapa 2: Preparación de 2-metoxiacrilato

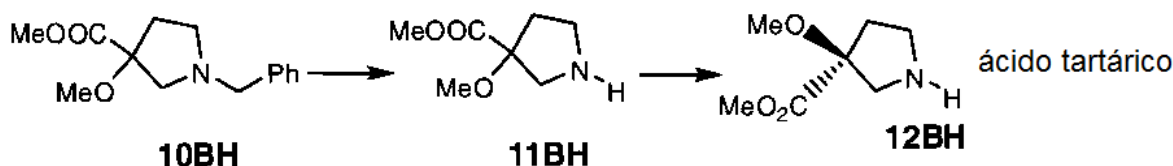
Se siguió el procedimiento de Ernest Wenkert, *et al.* (*JACS*, **1983**, *105*, 2021-2029). A un matraz de un solo cuello se le cargaron α,α -dimetoxipropionato (**8BH**) (150 g) y monohidrato de ácido toluenosulfónico (3 g) y se le unió un cabezal de destilación de corto recorrido. La mezcla se calentó a 140 °C (temperatura del baño de aceite) y primero empezó a salir metanol. El producto (76 g) de (**9BH**) entonces se separó por destilación más tarde, después de que la temperatura del baño de aceite se elevara a más de 190 °C.

20

Etapa 3: Preparación de éster metílico del ácido 1-bencil-3-metoxi-pirrolidin-3-carboxílico

A una solución agitada de 2-metoxiacrilato de metilo (20,8 g, 179 mmol) y *N*-(metoximetil)-*N*-(trimetilsililmetil)bencilamina (55 ml, 215 mmol) en diclorometano (160 ml) se le añadió a 0 °C una solución de ácido trifluoroacético (2 ml) en diclorometano (10 ml). La solución resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Después de la concentración, el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con una solución de acetato de etilo/hexanos/Et₃N (de 1000:3000:4 a 1000:1000:3) para proporcionar el compuesto del título (**10BH**) (17,7 mg, 40 %). (Nota: la adición de Et₃N es esencial para asegurar la separación fina).

35

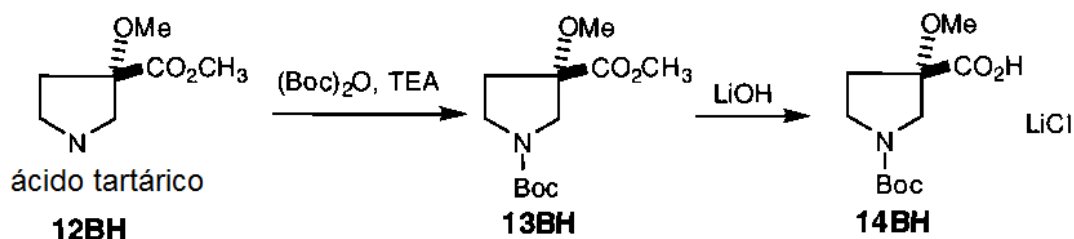
Etapa 4: Preparación de sal de ácido tartárico del ácido 3-metoxi-pirrolidin-3-carboxílico

40

Se hidrogenaron 2,49 g de éster metílico del ácido 1-bencil-3-metoxi-pirrolidin-3-carboxílico (**10BH**) en etanol utilizando Pd al 10 %/C a 379,21 kPa de hidrógeno durante 24 horas. La filtración del Pd/C seguida de la evaporación del etanol proporcionó 1,6 g del producto desbencilado en bruto (**11BH**). El producto en bruto se disolvió en 95 ml de metanol y se añadieron 1,35 g de ácido L-tartárico. Después de 24 horas, los cristales se

filtraron y se recrystalizaron en metanol para proporcionar 13,4 gramos del producto del título (**12BH**).

Etapas 5: Preparación de éster 1-terc-butílico del ácido 3-metoxi-pirrolidin-1,3-dicarboxílico



5

A una solución fría (0 °C) de **12BH** (28 g, 90,52^ommol) en CH₂Cl₂ seco (250 ml) se le añadió trietilamina (31,5 ml, 226,32^ommol, 2,5 equiv) seguida de (Boc)₂O (25,7 g, 117,68^ommol, 1,3 equiv). La mezcla resultante se agitó de 0 °C a t.a. durante la noche, después se diluyó con CH₂Cl₂, que se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice (hexanos/acetato de etilo, 4:1) proporcionó **13BH** (23,5 mg, 90,52^ommol, 100 %) en forma de un aceite incoloro.

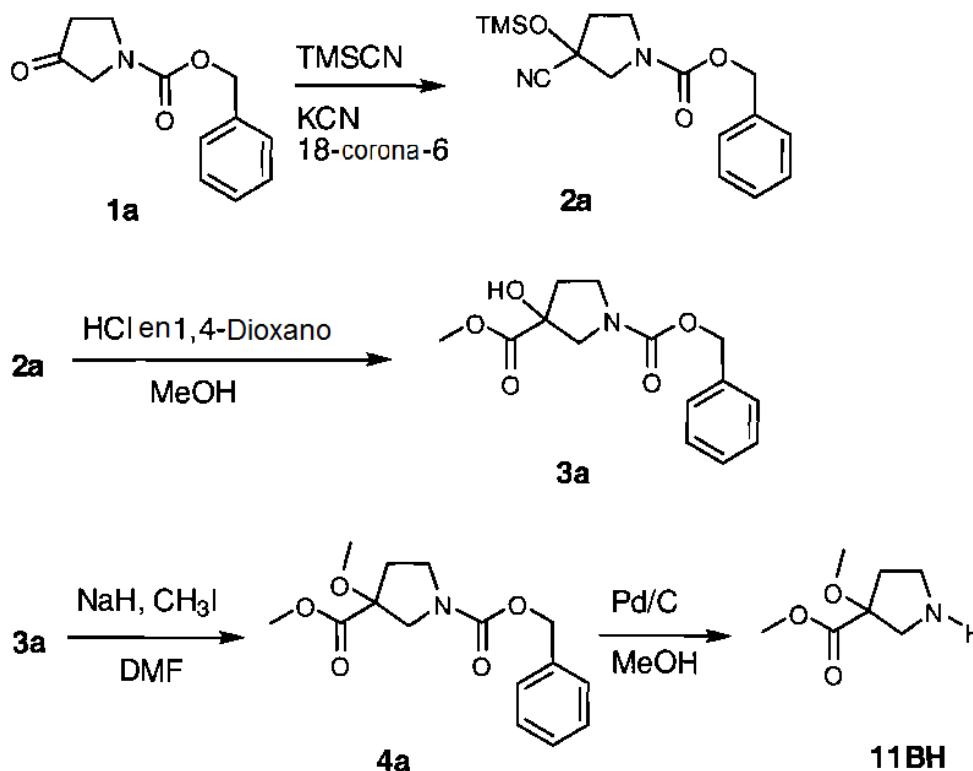
10

A una solución agitada de **13BH** (23,5 mg, 90,52^ommol) en THF/MeOH (175 ml/175 ml) se le añadieron 135 ml de LiOH (1 M en H₂O, 135^ommol, 1,5 equiv). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante la noche, a la que se añadieron 135 ml de HCl 1 N. La mezcla resultante se agitó durante 15 min adicionales y se concentró, se destiló azeotrópicamente con dioxano (150 ml, 3 veces) para proporcionar **14BH** (42,32 g) en forma de un sólido de color blanco, que puede utilizarse en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15

De forma alternativa el compuesto 11BH puede prepararse como se indica a continuación:

20



A una solución enfriada con hielo de éster bencílico del ácido 3-oxo-pirrolidin-1-carboxílico **1a** (250 g, 1,14 mol) en 3,5 l de diclorometano anhidro se le añadió KCN (7,5 g, 0,12 mol), seguido de 18-crown-6 (30 g, 0,11 mol), aunque no completamente disuelta, se le añadió TMSCN (183 ml, 1,37 mol) lentamente durante un período de 20 min. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 noche. Una solución semisaturada de NaHCO₃ (2 l) se añadió a 15 °C, se agitó durante 10 minutos y después la capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para proporcionar éster bencílico del ácido 3-ciano-3-trimetilsilaniloxi-pirrolidin-1-carboxílico **2a**, 422 g (> 100 %).

25

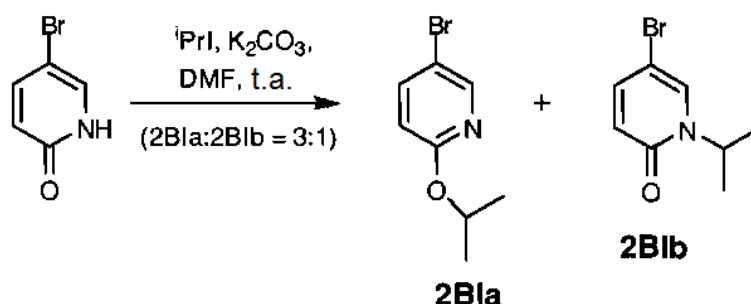
30

Al éster bencílico del ácido 3-ciano-3-trimetilsilaniloxi-pirrolidin-1-carboxílico **2a** (422 g) en 4 l de MeOH anhidro, se añadieron 2,2 l de HCl 4N en dioxano. La reacción se calentó a reflujo durante 13 h y se agitó a temperatura ambiente durante 1 noche. Los disolventes se eliminaron, se suspendió en 5 l de CH₂Cl₂, se lavó con 4 + 3 l de agua, se ajustó el pH a 6-7 con NaHCO₃ ac., se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para proporcionar éster 3-metílico del éster 1-bencílico del ácido 3-hidroxi-pirrolidin-1,3-dicarboxílico **3a**, 278 g (2 etapas, 87 %).

A una suspensión de NaH (52 g, 1,3 mol) en 2,2 l de DMF anhidro a 8 °C, se le añadió una solución de éster 3-metílico del éster 1-bencílico del ácido 3-hidroxi-pirrolidin-1,3-dicarboxílico **3a** (278 g, 1,0 mol) en 700 ml DMF, manteniendo la temperatura de reacción por debajo de 11 °C. Después de la adición completa (~20 min), se retiró el baño de hielo, se agitó a 16-18°C durante 1 h y después a temperatura ambiente durante 1 h. Se volvió a enfriar a 15 °C, se añadió Mel (81 ml, 1,3 mol) lentamente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 noche. Después, la mezcla de reacción se vertió en agua fría (4 l) y después se extrajo con Et₂O (6 l) y EtOAc (2 l), se lavó la capa orgánica con agua (5 l), salmuera (700 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para proporcionar el éster 3-metílico del éster 1-bencílico del ácido 3-metoxi-pirrolidin-1,3-dicarboxílico **4a** en bruto, 289 g (rendimiento en bruto del 99 %, contiene aceite mineral) (agitación/separación con lavado con pentano proporcionó **4a** 268,2 g (92 %).

Al éster 3-metílico del éster 1-bencílico del ácido 3-metoxi-pirrolidin-1,3-dicarboxílico **4a** en MeOH (2200 ml), se le añadieron 14 g de Pd al 10 %/C (~50 % en agua). La mezcla de reacción se hidrogenó utilizando H₂ a -379,21 kPa de presión (válvula abierta) durante 1 noche. La mezcla de reacción se filtró, se secó para proporcionar éster metílico del ácido 3-metoxi-pirrolidin-3-carboxílico **11BH** 126 g. (rendimiento global del 70 % para 4 etapas, sin purificación en columna).

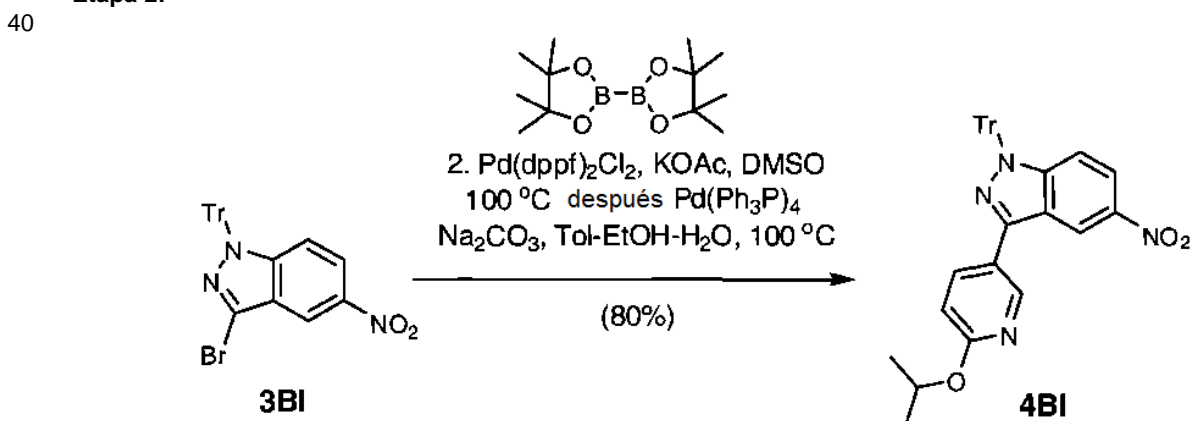
25 Síntesis de [3-(6-Isopropoxi-piridin-3-il)-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 3-metoxi-pirrolidin-3-carboxílico



Etapa 1:

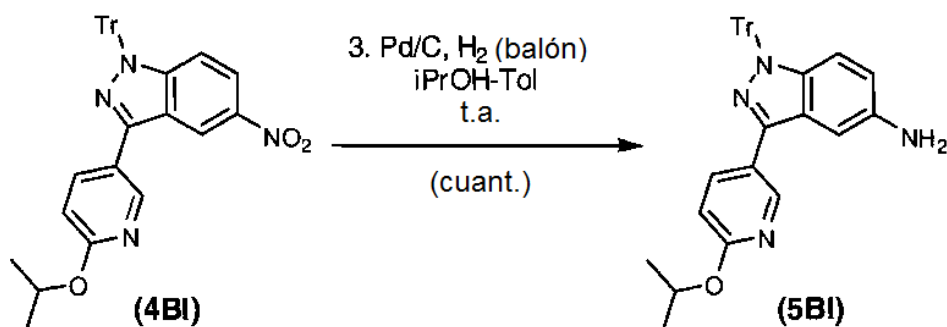
Se agitaron 5-bromo-1H-piridona **1BI** (100 g, 0,58 mol), carbonato de potasio (238 g, 1,73 mol) y 2-yodopropano (86 ml, 0,86 mol) en DMF (1 l) a t.a. durante 1 día. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y agua, se separaron las capas. La capa orgánica separada se lavó con agua (2 veces), se secó (MgSO₄) y se filtró. Los disolventes se eliminaron al vacío y la purificación en columna [acetato de etilo al 5 % en hexanos] proporcionó primero la 5-isopropoxipiridina **2BIa** menos polar (73 g, 59 %) en forma de un líquido incoloro. Una elución continua con acetato de etilo al 50 % en hexanos] proporcionó la 5-bromo-1-isopropilpiridona **2BIb** más polar en forma de un sólido de color blanco (22 g, 18 %).

Etapa 2:



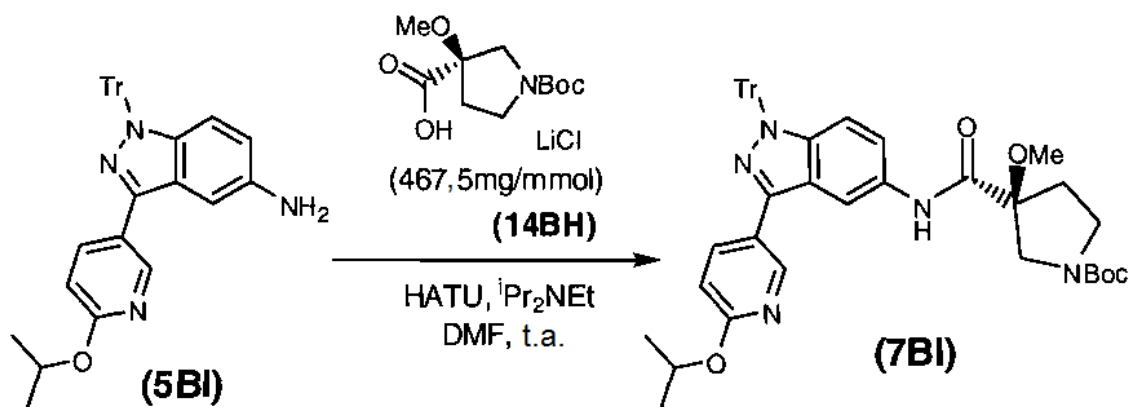
Se pesaron 5-isopropoxipiridina **2BIa** (10 g, 0,046 mol), bis(pinacolato)diboro (14,1 g, 0,056 mol), acetato de potasio (13,6 g, 0,14 mol) y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (3,78 g, 0,0046 mol) en un matraz de 2 bocas de 1 l equipado con un condensador de agua. Se añadió DMSO (100 ml) y la mezcla se purgó con nitrógeno durante 15 min. La mezcla se calentó a 100 °C en atmósfera de nitrógeno durante 2 h. Después de enfriarse a t.a., se añadieron agua (100 ml), tolueno (100 ml), etanol (100 ml), carbonato de potasio (32 g, 0,23 mol) y bromoindazol **3BI** (22,4 g, 0,046 mol). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 10 min a t.a. y se añadió $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (5,35 g, 0,0046 mol). La mezcla final se calentó a 100 °C durante 2 h y se enfrió a t.a. Se añadieron agua y acetato de etilo. Los sólidos se filtraron a través de Celite. Las capas se separaron y la capa orgánica separada se lavó con agua (2 veces). Las capas acuosas combinadas se extrajeron de nuevo con acetato de etilo (1 vez). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se filtraron y los disolventes se eliminaron al vacío. La purificación en columna [hexanos-acetato de etilo = 9:1 (v/v)] proporcionó isopropoxiindazol **4BI** (20 g, 80 %) en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa 3:



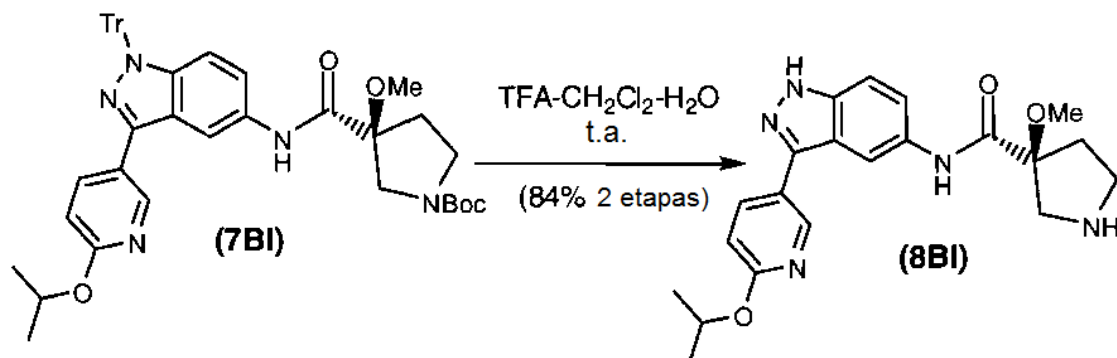
Se agitaron isopropoxiindazol **4BI** (20 g, 0,037 mol) y Pd/C (10 %, humedad del 50 %, 7,8 g, 0,0037 mol) en tolueno (100 ml) y 2-propanol (200 ml) en atmósfera de H₂ (balón) a t.a. durante 1 día. El catalizador sólido se filtró a través de Celite y los disolventes se eliminaron al vacío para proporcionar aminoindazol **5BI** (cuant.) en forma de un sólido de color blanquecino.

Etapa 4:



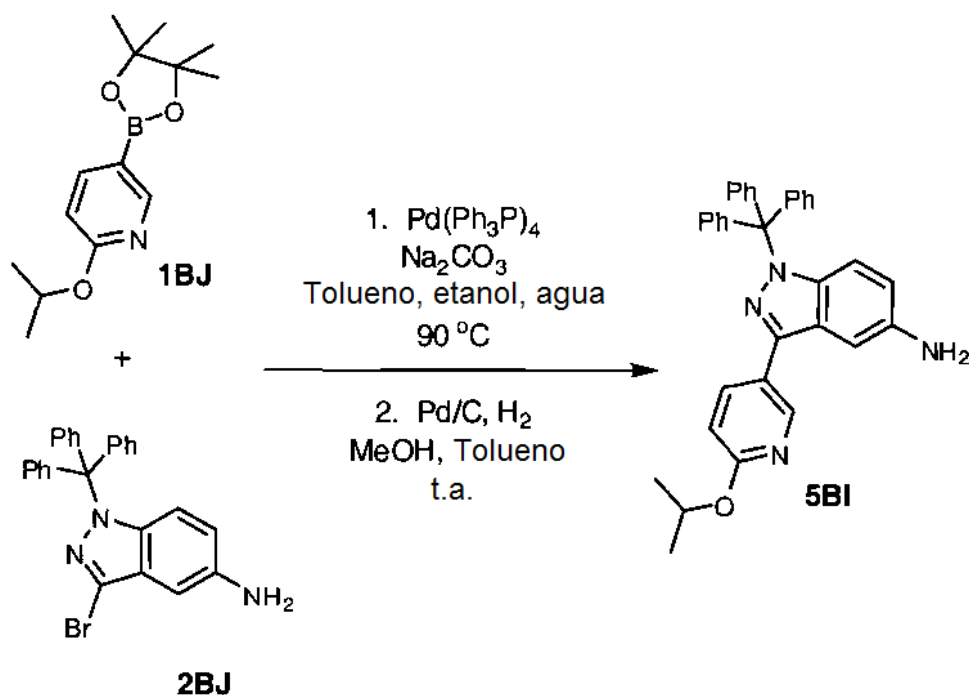
Se disolvieron aminoindazol **5BI** (39 g, 0,076 mol) y ácido pirrolidincarboxílico **14BH** (32 g, 0,069 mol) en DMF (300 ml) a t.a. Se añadió HATU (29 g, 0,076 mol), seguido de *i*Pr₂NEt (14,5 ml, 0,083 mol). La mezcla se agitó a t.a. durante la noche y se diluyó con acetato de etilo y agua. Se separaron las capas. La capa orgánica separada se lavó con agua (2 veces), se secó (MgSO_4) y se filtró. La concentración al vacío seguida de purificación en columna [hexanos-acetato de etilo = 4:1 (v/v)] proporcionó **7BI** en bruto en forma de una espuma de color blanquecino.

Etapa 5:



- 5 El producto **7BI** en bruto se agitó en una mezcla de diclorometano (300 ml), ácido trifluoroacético (100 ml) y agua (50 ml) a t.a. durante la noche. La mezcla se enfrió a 0 °C y se inactivó cuidadosamente con bicarbonato de sodio acuoso saturado. Los disolventes se eliminaron al vacío. Se diluyó con agua y acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se filtraron y los disolventes se eliminaron al vacío. La purificación en columna [MeOH al 5 a 10 % (amoníaco 7N) en diclorometano] proporcionó pirrolidina **8BI** (23 g, 84 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

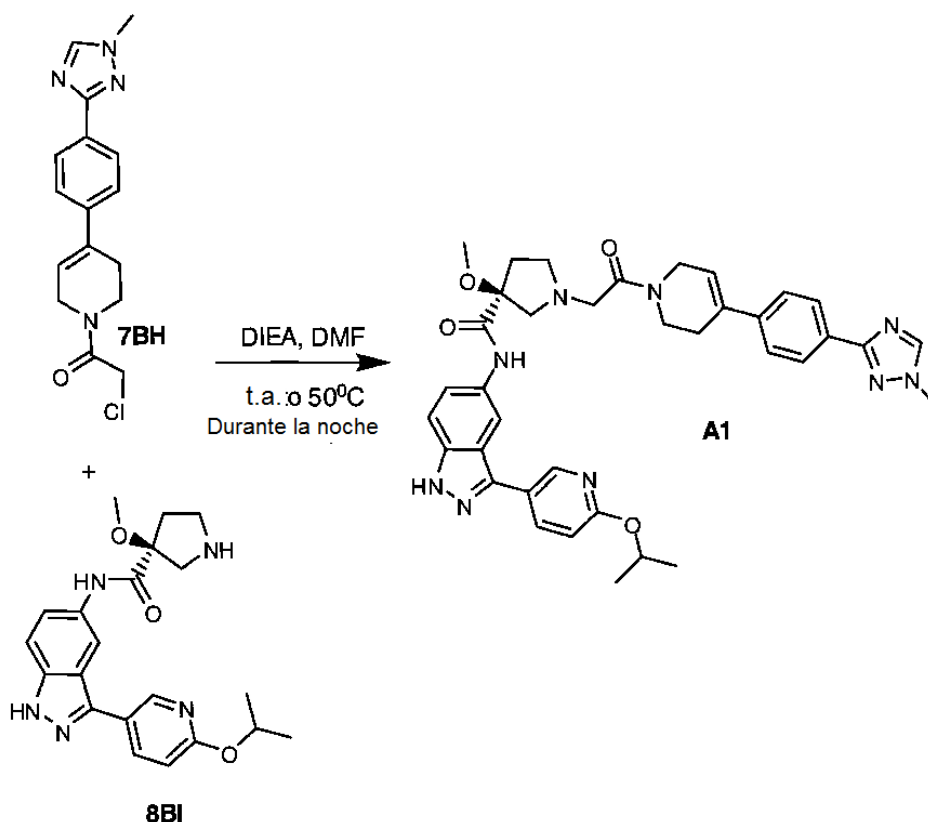
De forma alternativa:



15

- Se cargaron borato **1BJ** (1,0 g, 3,80^ommol), bromoindazol **2BJ** (1,84 g, 3,80^ommol), bicarbonato de sodio (1,21 g, 11,4^ommol) en un tubo cerrado herméticamente. Se añadieron tolueno (30 ml), etanol (30 ml) y agua (15 ml). La suspensión se purgó con nitrógeno durante 15 min y se añadió $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (439 mg, 0,38^ommol) en una porción. La mezcla se calentó en el tubo cerrado herméticamente a 90 °C durante la noche. Después de enfriar a t.a., se añadieron agua y acetato de etilo y se separaron las capas. La capa orgánica separada se lavó con agua, se secó (MgSO_4) y se filtró. Los disolventes se eliminaron al vacío. El residuo se disolvió en tolueno (100 ml). Se añadió metanol (100 ml) seguido de Pd/C (809 mg, 0,38^ommol, humedad del 50 %). La mezcla se agitó en atmósfera de H_2 (balón) durante la noche. El catalizador se filtró y los disolventes se eliminaron al vacío. La purificación en columna [hexanos-acetato de etilo = 2:1 (v/v)] proporcionó anilina **5BI** (1,2 g, 61 %, 2 etapas) en forma de un sólido de color blanquecino.

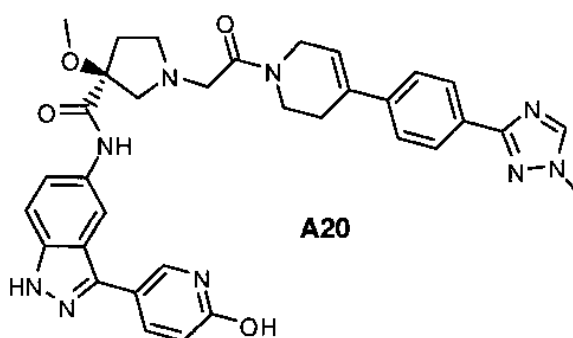
Síntesis de [3-(6-isopropoxi-piridin-3-il)-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 3-metoxi-1-(2-{4-[4-(1-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il}2-oxo-etil)-pirrolidin-3-carboxílico



5 Una mezcla del compuesto **7BH** (7,88 g, 24,93 mmol), el compuesto **8BI** (9,86 g, 24,93 mmol) y DIEA (26,1 mg, 149,62 mmol) en DMF (200 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La reacción se completó aproximadamente al 89 % basándose en la CLEM. Después, se calentó a 50 °C durante toda la noche (16 h.) La CLEM muestra que la reacción se ha completado. Se eliminó la DMF a presión reducida. El producto en bruto se disolvió en 700 ml de DCM y se lavó con 35 ml de agua una vez. La capa acuosa se extrajo con MeOH al 20 %/DCM
 10 (120 ml, 2 veces). Los extractos orgánicos combinados se homogeneizaron con MeOH y se secaron sobre MgSO₄. El disolvente se eliminó y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna utilizando MeOH al 20 %/EtOAc para obtener el producto deseado **A1** en forma de un sólido de color amarillo (70 %). (CLEM M+1 = 674, tiempo de retención = 2,91 min.) RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,67 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,15-8,19 (m, 1H), 7,94 (dd, 2H, J = 8,4 y 10 Hz), 7,64 (m, 1H), 7,49 (m, 3H), 6,84 (m, 1H), 6,20 (d, 1H, J = 11,2 Hz), 5,3 (m, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,23 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,8 (m, 2H), 3,56 (d, 1H, 2,4 Hz), 3,52 (d, 1H, 6,4 Hz), 3,31 (s, 3H), 3,17 (t, 1H, J = 10 Hz), 3,07 (t, 1H, J = 12 Hz), 2,81 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,65 (s, 1H), 2,58 (s, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 1,32 (d, 6H, J = 6,4 Hz).

20 **Ejemplo 2**

Síntesis de [3-(6-hidroxi-piridin-3-il)-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 3-metoxi-1-(2-{4-[4-(1-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il}2-oxoetil)-pirrolidin-3-carboxílico



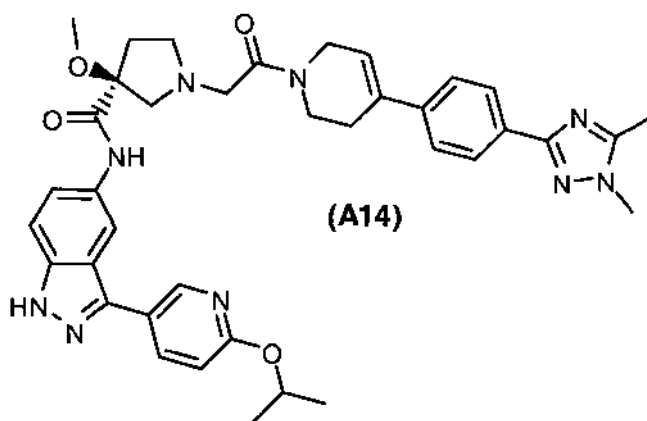
25

El compuesto anterior (**A20**) se aisló a partir de la descomposición de la sal de di-HCl de [3-(6-isopropoxi-piridin-3-il)-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 3-metoxi-1-(2-{4-[4-(1-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-2-oxo-etil)-pirrolidin-3-carboxílico.

- 5 CLEM M+1 634, tiempo de retención = 2,28 min. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,09 (a, 1H), 11,84 (a, 1H), 10,02 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,02 (dd, 1H, J = 9,5 Hz y 2,5 Hz), 7,95 (m, 2H), 7,82 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 7,71 (m, 1H), 7,51 (m, 3H), 6,52 (d, 1H, J = 9,5 Hz), 6,27 (m, 1H), 4,08-4,34 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,70 (m, 2H), 3,49 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,16 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 2,84-3,13 (m, 3H), 2,55-2,76 (m, 2H), 2,36 (m, 1H), 2,05 (m, 1H).

10 Ejemplo 3

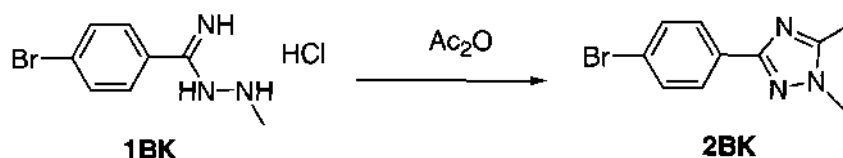
Síntesis de [3-(6-isopropoxi-piridin-3-il)-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 1-(2-{4-[4-(1,5-dimetil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-2-oxo-etil)-3-metoxi-pirrolidin-3-carboxílico



15

Síntesis de (S)-1-(2-{4-(4-(1,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-N-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1H-indazol-5-il)-3-metoxipirrolidin-3-carboxamida

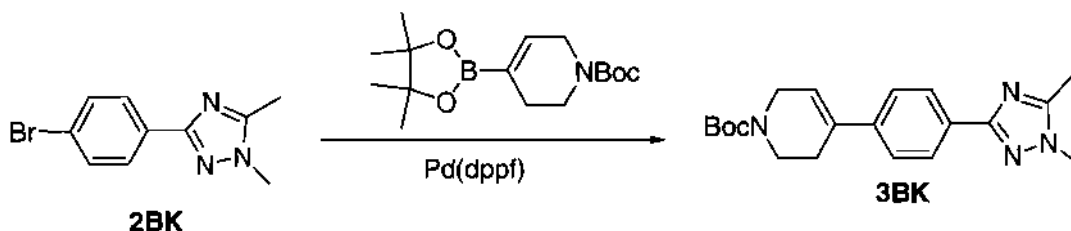
20 Etapa 1: Preparación de 3-(4-bromo-fenil)-1,5-dimetil-1H-[1,2,4]triazol



25 Una mezcla de clorhidrato de 4-bromo-N'-metilbencimidohidrazida 1 (1,7 g) (preparado de acuerdo con un procedimiento de la síntesis de Sch-1499895) en anhídrido acético (10 ml) se calentó a 100 °C durante 0,5 horas. Después de que se enfriara y se concentrara a presión reducida, el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con NaHCO₃ saturado dos veces, con salmuera y se secó (MgSO₄). Después de la evaporación del disolvente, el residuo se purificó sobre gel de sílice. La elución con EtOAc proporcionó 3-(4-bromofenil)-1,5-dimetil-1H-[1,2,4]triazol **2BK** (1,04 g).

30

Etapa 2: Preparación de 4-(4-(1,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo

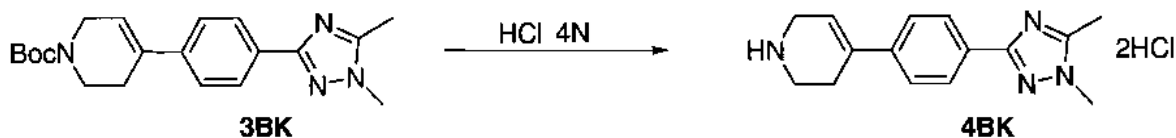


35

A un tubo a presión se le cargaron compuesto **2BK** (252 mg, 1^ommol), éster *tert*-butílico del ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (403 mg, 1,3^ommol), [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaldio(II), complejo con diclorometano (1:1) (41 mg, 0,05^ommol), K₂CO₃ (410 mg, 3^ommol) y DME/agua (5:1, 6 ml). La mezcla se desgasificó brevemente con Ar durante -0,5 minutos, se tapó y se agitó a 100 °C

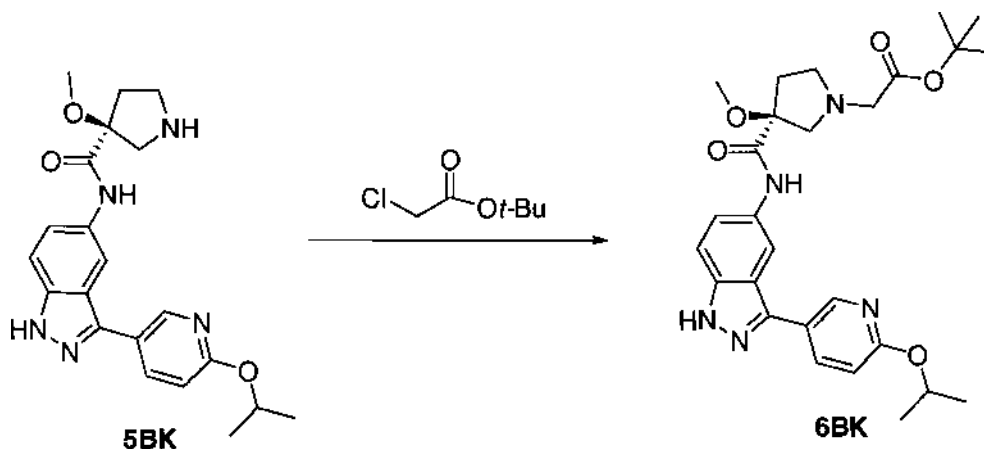
durante la noche. Después de que se enfriara, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y salmuera. Se aisló la capa orgánica y se secó (MgSO₄). Después de la concentración, el residuo se purificó sobre gel de sílice. La elución con MeOH/EtOAc (0-10 %) proporcionó el producto deseado **3BK** (332 mg).

5 **Etapa 3: Preparación de diclorhidrato de 4-(4-(1,5-dimetil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina**

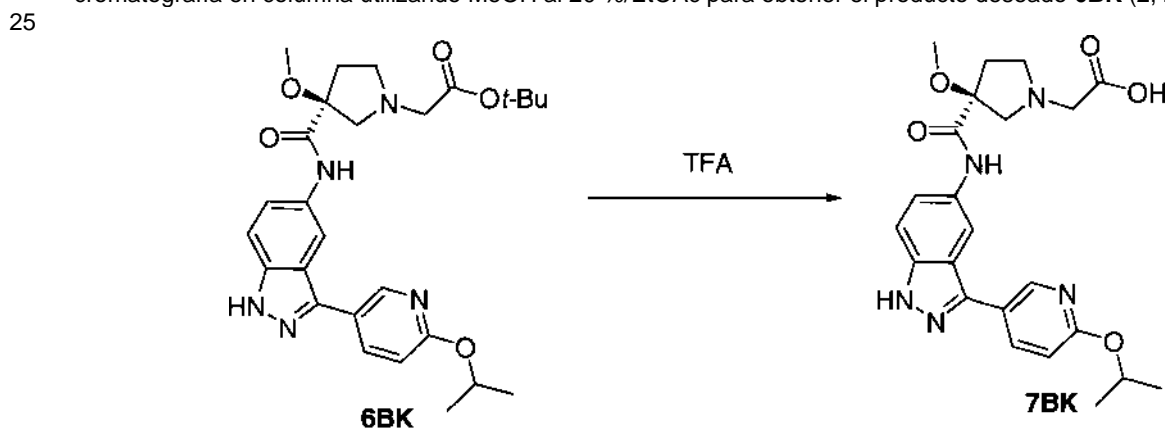


10 El grupo Boc puede eliminarse mediante el tratamiento del compuesto **3BK** con HCl 4N en dioxano a temperatura ambiente durante dos horas. La eliminación del disolvente al vacío proporcionó el compuesto **4BK**.

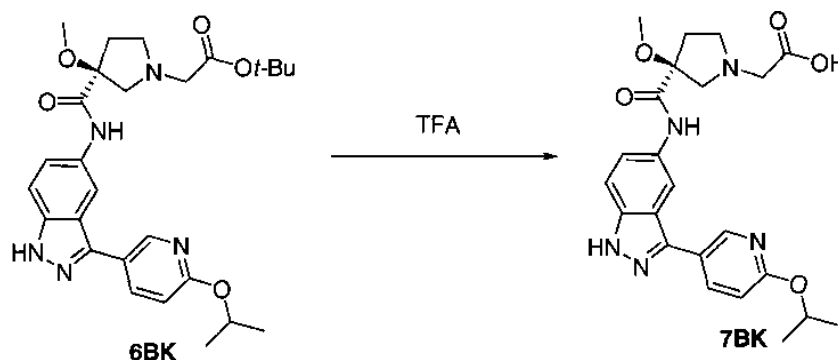
Etapa 4: Preparación de 2-(3-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1*H*-indazol-5-ilcarbamoyl)-3-metoxipirrolidin-1-il)acetato de (*S*)-*tert*-butilo



15 En una solución del compuesto **5BK** (3,5 g, 6,6^ommol) (preparado de acuerdo con un procedimiento de la síntesis de Sch-1499895) en acetonitrilo (26 ml) se añadió DIEA (5,7 ml, 32,9^ommol). Se enfriaron a 0 °C y se añadieron 0,47 ml (3,29^ommol) de cloroacetato de *tert*-butilo gota a gota. Después de agitar durante 4 horas a 0 °C, se añadieron de nuevo 0,47 ml (3,29^ommol) de cloroacetato de *tert*-butilo. Se agitaron adicionalmente durante 1 hora a 0 °C y después se calentaron a t.a. Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, se disolvieron en EtOAc (200 ml) y se lavaron con NaHCO₃ (50 ml, 1 vez), agua (50 ml, 1 vez) y salmuera (50 ml, 1 vez). Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄ y se eliminó el disolvente. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna utilizando MeOH al 20 %/EtOAc para obtener el producto deseado **6BK** (2,4 g).

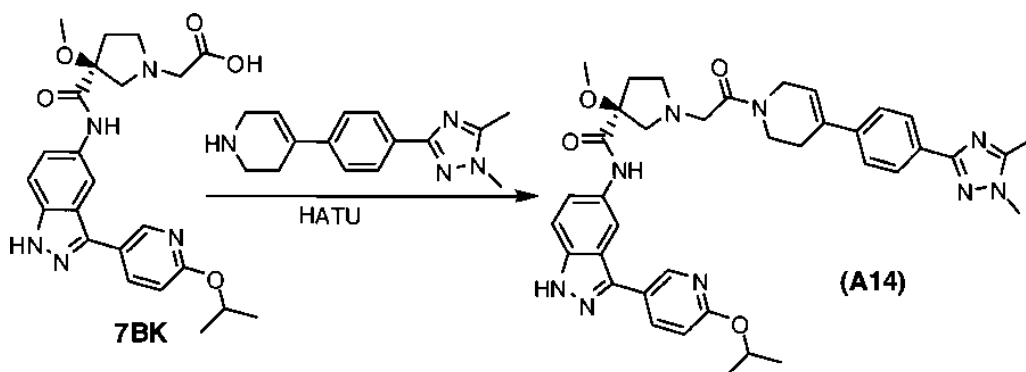


Etapa 5: Preparación de ácido (S)-2-(3-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1H-indazol-5-ilcarbamoyl)-3-metoxipirrolidin-1-il)acético



- 5 El Compuesto **6BK** (2,4 g) se trató con 40 ml de TFA durante 45 minutos a temperatura ambiente. El TFA se eliminó a presión reducida y el sólido se lavó con éter para obtener el compuesto **7BK** en forma de una sal de TFA (4,4 g, 95 %).

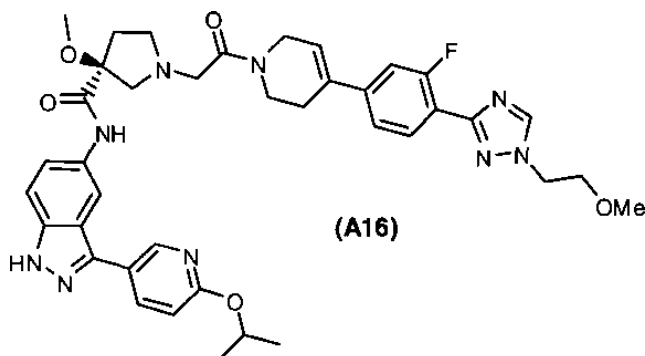
Etapa 6: Preparación de (S)-1-(2-(4-(4-(1,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-N-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1H-indazol-5-il)-3-metoxipirrolidin-3-carboxamida



- 15 A una mezcla del compuesto **7BK** (0,12^ommol), HATU (46 mg, 0,12^ommol) en DMF (2 ml) se le añadieron compuesto **4BK** (39 mg, 0,12^ommol) y DIEA (0,063 ml). La mezcla se agitó durante 20 minutos y se purificó directamente mediante HPLC para proporcionar el compuesto **A14**. Espectro de masas: CLEM M+1 = 690, tiempo de retención = 3,25 minutos;
- 20 RMN ¹H de la sal de HCl **A14** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,5 (a, 1H), 10,23 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 8,7 (m, 1H), 8,45 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,18 (m, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,75 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,56 (m, 3H), 6,93 (m, 1H), 6,3 (m, 1H), 5,3 (m, 1H), 4,6-4,53 (m, 2H), 4,2-4,0 (m, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,7-3,5 (m, 5H), 3,3 (s, 3H), 2,67-2,54 (m, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,4 (m, 1H), 1,33 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

Ejemplo 4

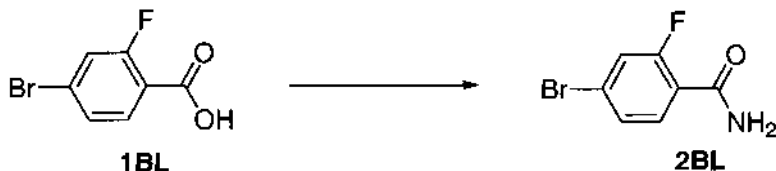
Síntesis de [3-(6-isopropoxi-piridin-3-il)-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 1-[2-(4-{3-fluoro-4-[1-(2-metoxi-etil)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-fenil}-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-2-oxo-etil]-3-metoxi-pirrolidin-3-carboxílico



Síntesis de [3-(6-isopropoxi-piridin-3-il)-1H-indazol-5-il]-amida del ácido (S)-1-[2-(4-{3-fluoro-4-[1-(2-metoxi-etil)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-2-oxo-etil]-3-metoxi-pirrolidin-3-carboxílico

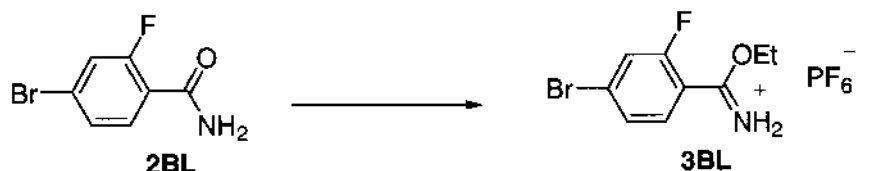
Etapa 1: Preparación de 4-bromo-2-fluoro-benzamida

5



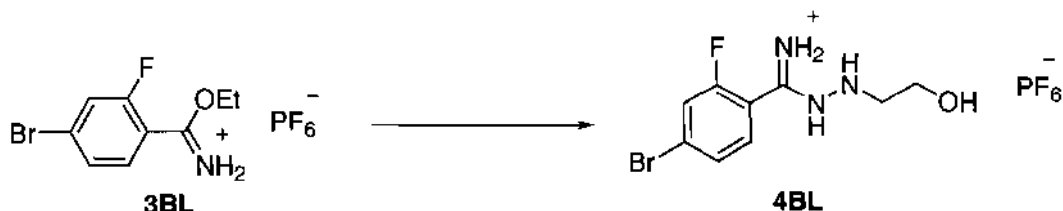
10 A 0 °C, se añadió 1,1'-carbodiimidazol (8,8 g, 54,3°mmol) en porciones a una mezcla agitada de ácido 4-bromo-2-fluorobenzoico (6 g, 27,3°mmol) en diclorometano (100 ml). Después de 20 minutos, se obtuvo una solución transparente. Se añadió hidróxido de amonio (28 %, 30 ml) y la mezcla se agitó durante la noche. Se aisló la capa acuosa y se extrajo con diclorometano dos veces. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, HCl 1N dos veces, agua, salmuera y se secaron (MgSO₄). El disolvente se eliminó al vacío y el sólido se lavó con hexano para proporcionar 4-bromo-2-fluoro-benzamida **2BL** (5,56 g).

15 **Etapa 2: Preparación del Compuesto 3BL**



20 Una mezcla del compuesto **2BL** (4,66 g, 21,48°mmol), Et₃OPF₆ (6,4 g, 25,77°mmol) en dicloroetano (86 ml) se calentó a reflujo durante 1 hora. El disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se enfrió a 0 °C, se trituró con éter y se filtró para proporcionar el producto deseado **3BL** (7,5 g).

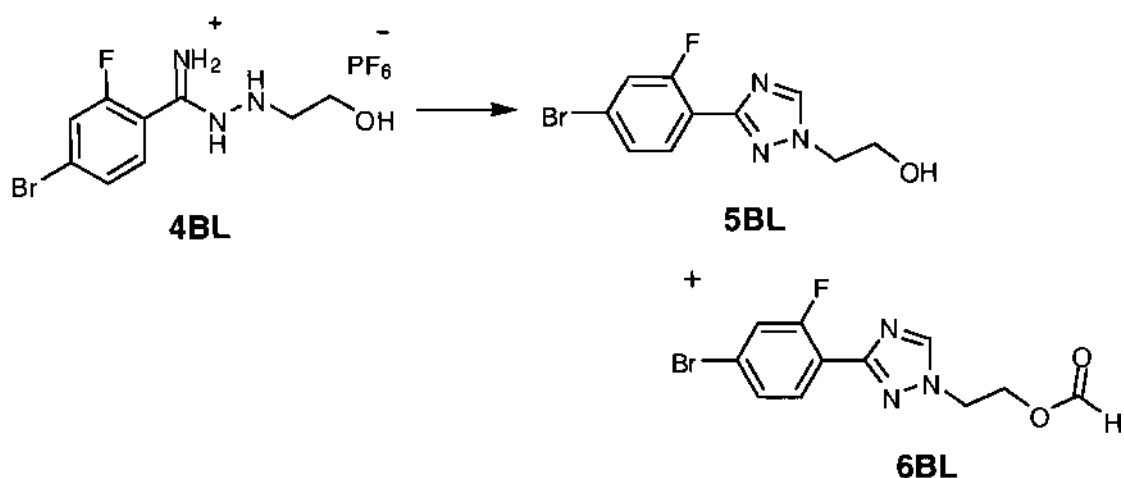
Etapa 3: Preparación del Compuesto 4BL



25

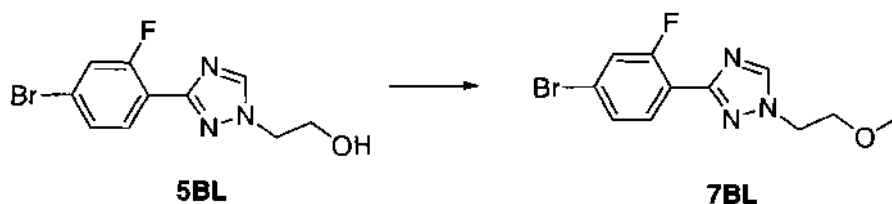
30 El compuesto **3BL** (1,96 g) se disolvió en piridina (10 ml). Se añadió hidroxietilhidrazina (0,51 ml) con agitación y la mezcla resultante se dejó en agitación durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar **4BL** en bruto en forma de goma de color amarillo que se utilizó directamente en la siguiente etapa de síntesis sin purificación adicional.

Etapa 4: Preparación del Compuesto 5BL



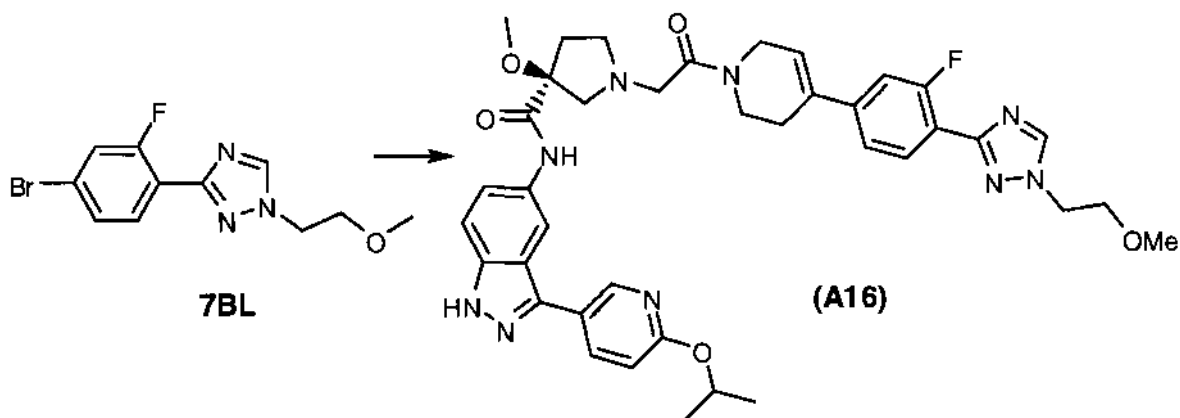
- 5 Una mezcla de **4BL** en bruto de la etapa anterior en ácido fórmico (30 ml) se calentó a reflujo durante la noche y se concentró a presión reducida. El residuo se trató con NaHCO₃ saturado y se extrajo con EtOAc tres veces. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄. Después de la concentración, el residuo de compuesto se purificó sobre gel de sílice. La elución con EtOAc proporcionó el compuesto **6BL** (1,1 g), después, **5BL** (183 mg).
- 10 El Compuesto **6BL** puede convertirse fácilmente en **5BL** mediante hidrólisis básica acuosa.

Etapa 5: Preparación del Compuesto 7BL



- 15 Una solución de **5BL** (429 mg, 1,5^ommol) en DMF (3 ml) se añadió con agitación en un matraz que contenía NaH (60 %, 66 mg, 1,65^ommol). Después de agitar durante 30 minutos, se añadió MeI (0,103 ml, 1,65^ommol) lentamente. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua tres veces, con salmuera y se secó (MgSO₄). Después de la concentración, el residuo se purificó sobre gel de sílice. La elución con MeOH al 10 %/EtOAc proporcionó el compuesto **7BL** (88 mg).

Etapa 6: Preparación del Compuesto A16



- 25 El Compuesto **A16** se preparó a partir de **7BL** siguiendo procedimientos similares a aquellos para la síntesis de (S)-1-(2-(4-(4-(1,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-N-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1H-

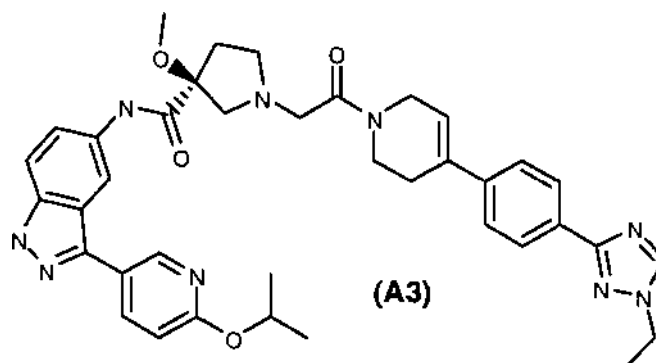
indazol-5-il)-3-metoxipirrolidina-3-carboxamida (**A14**, Ejemplo 3).

Espectro de masas: CLEM M+1 = 738, tiempo de retención = 4 minutos.

- 5 RMN ¹H de la sal de HCl de **A16** (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,45 (a, 1H), 10,23 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 8,7 (m, 1H), 8,6 (m, 1H), 8,46 (m, 1H), 8,18 (m, 1H), 8,0 (m, 1H), 7,74 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,42 (m, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,43 (m, 1H), 5,3 (m, 1H), 4,6-4,5 (m, 2H), 4,41 (m, 2H), 4,21-4,01 (m, 4H), 3,8-3,6 (a, 7H), 3,33 (m, 3H), 3,25 (m, 2H), 2,67-2,54 (m, 3H), 2,4 (m, 1H), 1,33 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

10 Ejemplo 5

Síntesis de [3-(6-isopropoxi-piridin-3-il)-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 1-(2-{4-(4-(1-etil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-2-oxo-etil}-3-metoxi-pirrolidin-3-carboxílico

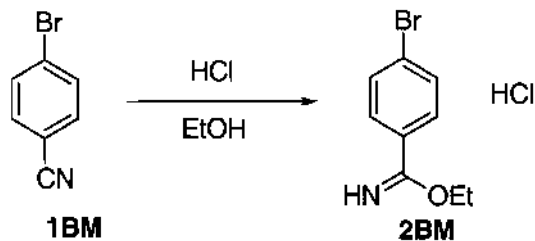


15

Síntesis de clorhidrato de 4-[4-(etil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina

Etapas 1: Preparación de éster etílico del ácido 4-bromo-bencimídico

20

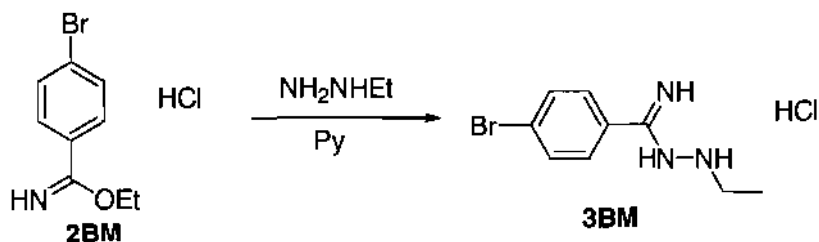


Se suspendió 4-bromo-benzonitrilo (5 g) en EtOH absoluto (100 ml) y se enfriaron hasta 0-5 °C. Se burbujeó HCl gas a través de la mezcla, inicialmente vigorosamente durante varios minutos y después lentamente durante 5 horas. La solución resultante se dejó en agitación durante la noche. La mayor parte del disolvente se eliminó y el precipitado se filtró, se lavó con EtOH dos veces y se secó para proporcionar el compuesto **2BM** (4,1 g) en forma de un sólido de color blanco.

25

Etapas 2: Preparación del Compuesto 3BM

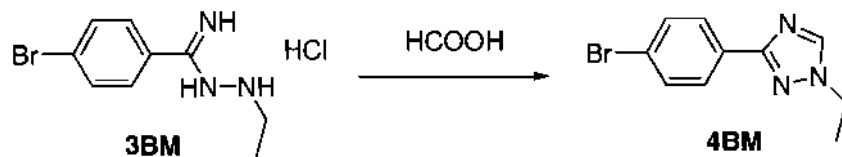
30



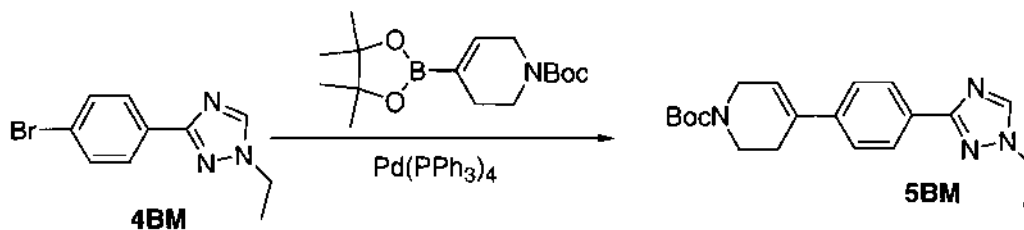
El éster etílico del ácido 4-bromo-bencimídico (1 g) se disolvió en piridina (20 ml). Se añadió etilhidrazina (550 mg) con agitación y la mezcla resultante se dejó en agitación durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió éter, se filtró, se lavó con éter tres veces y se secó para proporcionar el compuesto **3BM** (1 g).

35

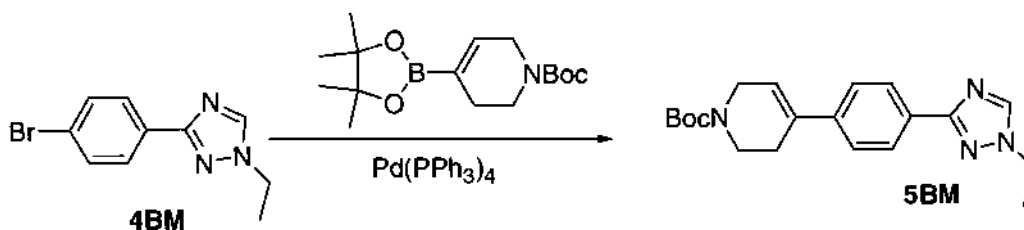
Etapa 3: Preparación de 3-(4-bromo-fenil)-1-etil-1H-[1,2,4]triazol



- 5 Una mezcla del compuesto **3BM** (1 g) en ácido fórmico (10 ml) se calentó a reflujo durante la noche y se concentró. El residuo se trató con NaHCO₃ saturado y se extrajo con EtOAc tres veces. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄. Después de la concentración, se obtuvo el compuesto **4BM** en forma de cristales incoloros (0,9 g).



10

Etapa 4: Preparación de éster *tert*-butílico del ácido 4-[4-(1-etil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico

15

- A un matraz grande a presión se le cargaron el compuesto **4BM** (400 mg), éster *tert*-butílico del ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (540 mg), Pd(PPh₃)₄ (180 mg), Na₂CO₃ 2N (3 ml) y dioxano/EtOH/agua (7:3:2, 10 ml). La mezcla se desgasificó brevemente con Ar durante -0,5 minutos, se tapó y se calentó a 120 °C durante 20 minutos. Después de que se enfriara, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y salmuera. Se aisló la capa orgánica y se secó (MgSO₄). Después de la concentración, el residuo se purificó sobre gel de sílice. La elución con MeOH/EtOAc (0-10 %) proporcionó el producto deseado **5BM** (310 mg).

20

Etapa 5: Preparación de clorhidrato de 4-[4-(1-etil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina

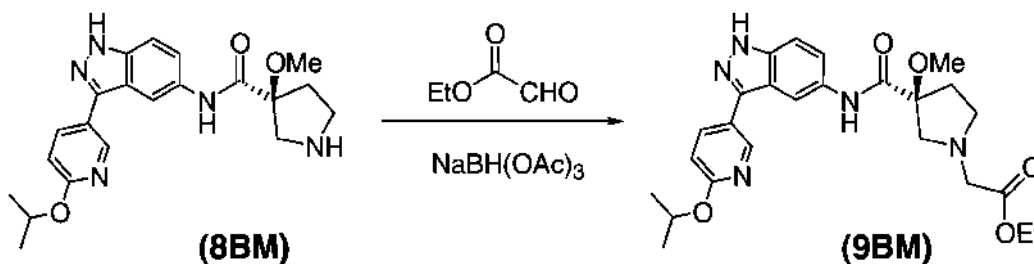


25

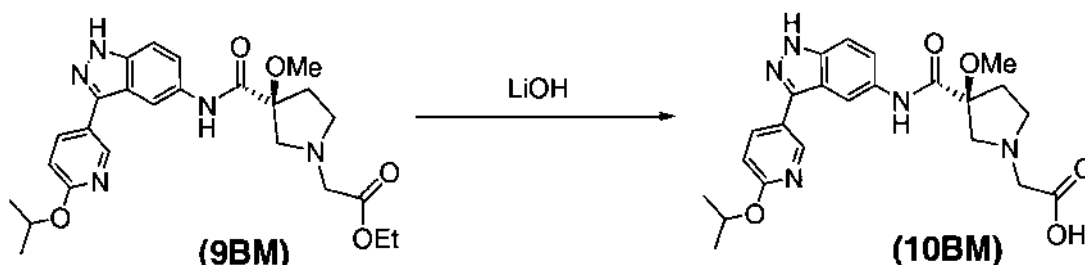
- El grupo Boc puede eliminarse mediante el tratamiento del compuesto **5BM** con HCl 4N en dioxano a temperatura ambiente durante dos horas. La eliminación del disolvente al vacío proporcionó el compuesto **6BM**.

30

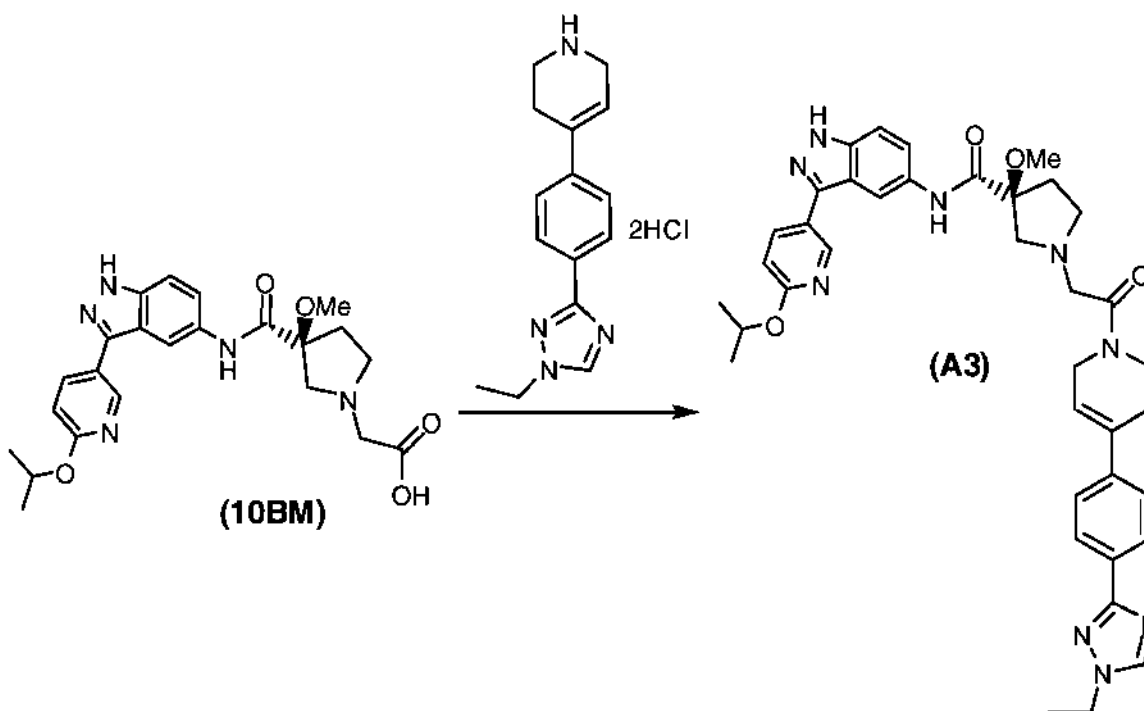
Síntesis de [3-(6-isopropoxi-piridin-3-il)-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 1-(2-[4-[4-(1-Etil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-oxo-etil)-3-metoxi-pirrolidin-3-carboxílico



5 El producto **8BM** en bruto (5,9mmol) se agitó en una mezcla de diclorometano/MeOH (1:1, 20 ml), éster etílico del ácido oxo-acético (10 ml, 50 %) y NaBH(OAc)₃ (10 ml) a t.a. durante la noche. La mezcla se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. Los disolventes se eliminaron al vacío. Se diluyó con agua y acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y los disolventes se eliminaron al vacío. La purificación en columna proporcionó **8BM** en forma de un aceite de color amarillo.



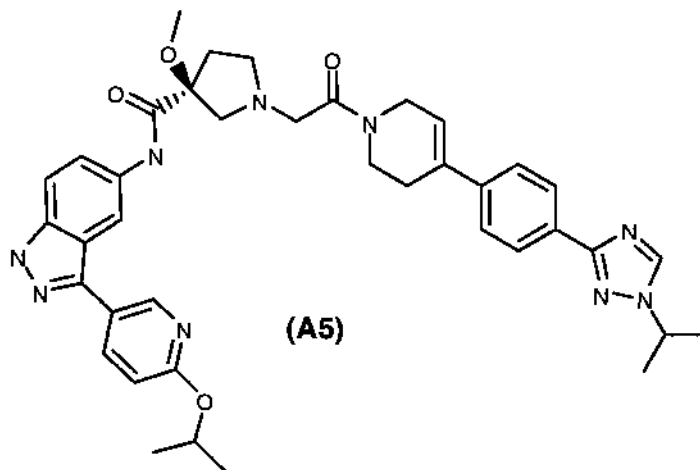
15 El producto **9BM** en bruto (2,35 g) se agitó en una solución de LiOH (1M, 10 ml) y THF (10 ml) a t.a. durante una noche. La mezcla se ajustó a pH 3. Los disolventes se eliminaron al vacío. El producto se utilizó para la siguiente etapa sin purificación.



20 El producto **10BM** en bruto (49 mg), 4-[4-(1-etil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina (25,4 mg), HATU (45 mg) y trietilamina (0,1 ml) se agitaron en DMF (1 ml) a t.a. durante la noche. La mezcla se purificó mediante HPLC para proporcionar **A3** en forma de un aceite de color amarillo. Espectro de masas: CLEM M+1 = 690, tiempo

de retención = 3,47 minutos

Ejemplo 6

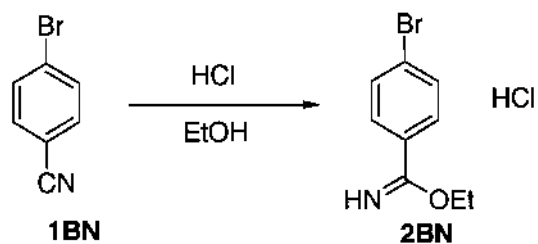


5

Síntesis de clorhidrato de 4-[4-(1-isopropil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina

Etapa 1: Preparación de éster etílico del ácido 4-bromo-bencimidico

10

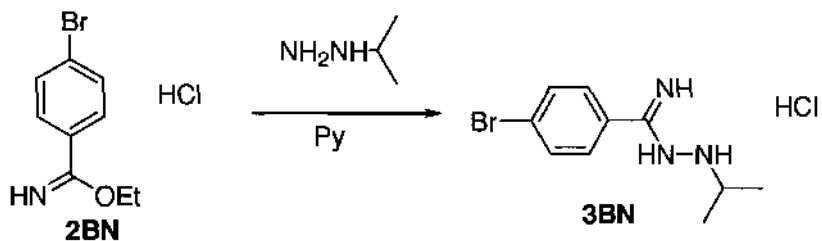


15

Se suspendió 4-bromo-benzonitrilo (5 g) en EtOH absoluto (100 ml) y se enfriaron a 0-5 °C. Se burbujeó HCl gas a través de la mezcla, inicialmente vigorosamente durante varios minutos y después lentamente durante 5 horas. La solución resultante se dejó en agitación durante la noche. La mayor parte del disolvente se eliminó y el precipitado se filtró, se lavó con EtOH dos veces y se secó para proporcionar el compuesto **2BN** (4,1 g) en forma de un sólido de color blanco. (Nota: la síntesis a gran escala puede tomar más tiempo para conseguir completar la reacción. Es mejor controlar la desaparición del material de partida para obtener el punto final de la reacción).

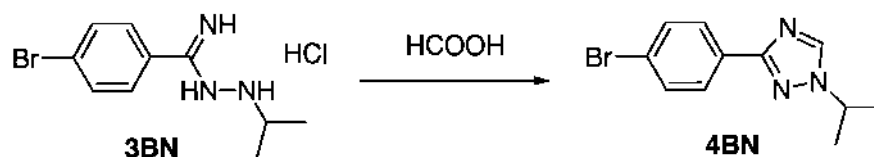
20

Etapa 2: Preparación del Compuesto 3BN

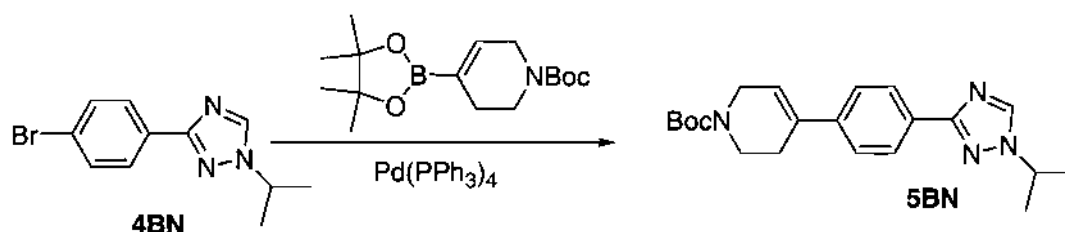


25

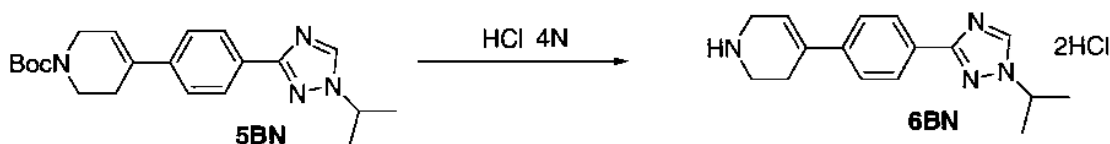
El éster etílico del ácido 4-bromo-bencimidico (1 g) se disolvió en piridina (20 ml). Se añadió isopropilhidrazina (550 mg) con agitación y la mezcla resultante se dejó en agitación durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió éter, la mezcla se filtró, se lavó con éter tres veces y se secó para proporcionar el compuesto **3BN** (0,9 g).

Etapa 3: Preparación de 3-(4-bromo-fenil)-1-isopropil-1H-[1,2,4]triazol

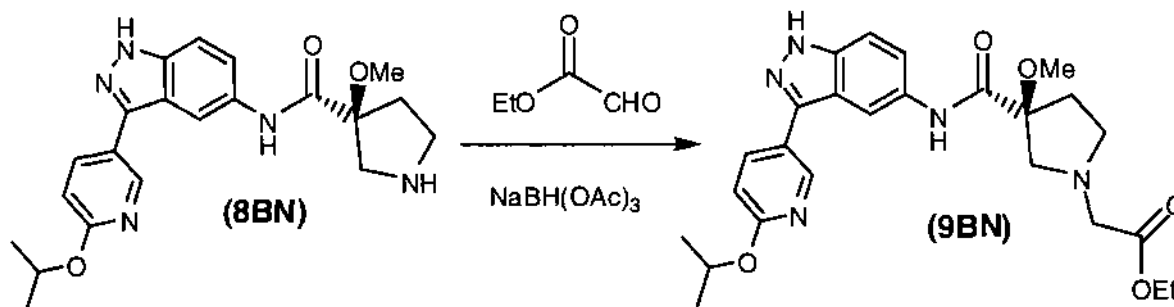
5 Una mezcla del compuesto **3BN** (1 g) en ácido fórmico (10 ml) se calentó a reflujo durante la noche y se concentró. El residuo se trató con NaHCO_3 saturado y se extrajo con EtOAc tres veces. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 . Después de la concentración, se obtuvo el compuesto **4BN** en forma de cristales incoloros (0,9 g).

Etapa 4: Preparación de éster *terc*-butílico del ácido 4-[4-(1-isopropil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico

15 A un matraz a presión se le cargaron el compuesto **4BN** (500 mg), éster *terc*-butílico del ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (583 mg), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (112 mg), Na_2CO_3 2N (3 ml) y dioxano (10 ml). La mezcla se desgasificó brevemente con Ar durante -0,5 minutos, se tapó y se agitó a 100°C durante la noche. Después de que se enfriara, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y salmuera. Se aisló la capa orgánica y se secó (MgSO_4). Después de la concentración, el residuo se purificó sobre gel de sílice. La elución con MeOH/EtOAc (0-10 %) proporcionó el producto deseado **5BN** (410 mg).

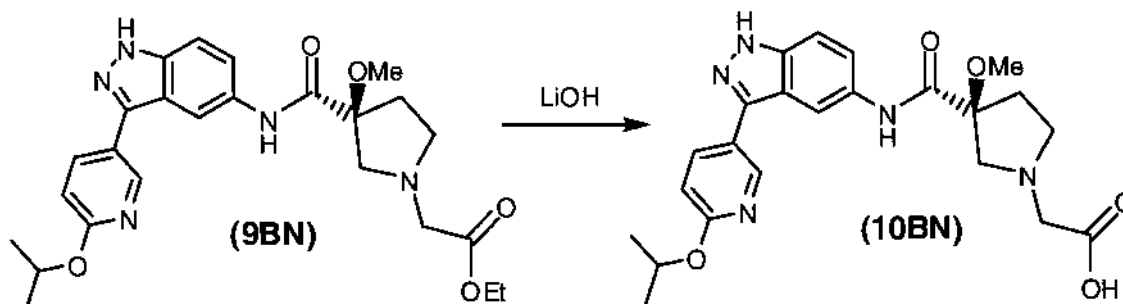
Etapa 5: Preparación de clorhidrato de 4-[4-(1-isopropil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina

25 El grupo Boc puede eliminarse mediante el tratamiento del compuesto **5BN** con HCl 4N en dioxano a temperatura ambiente durante dos horas. La eliminación del disolvente al vacío proporcionó el compuesto **6BN**.

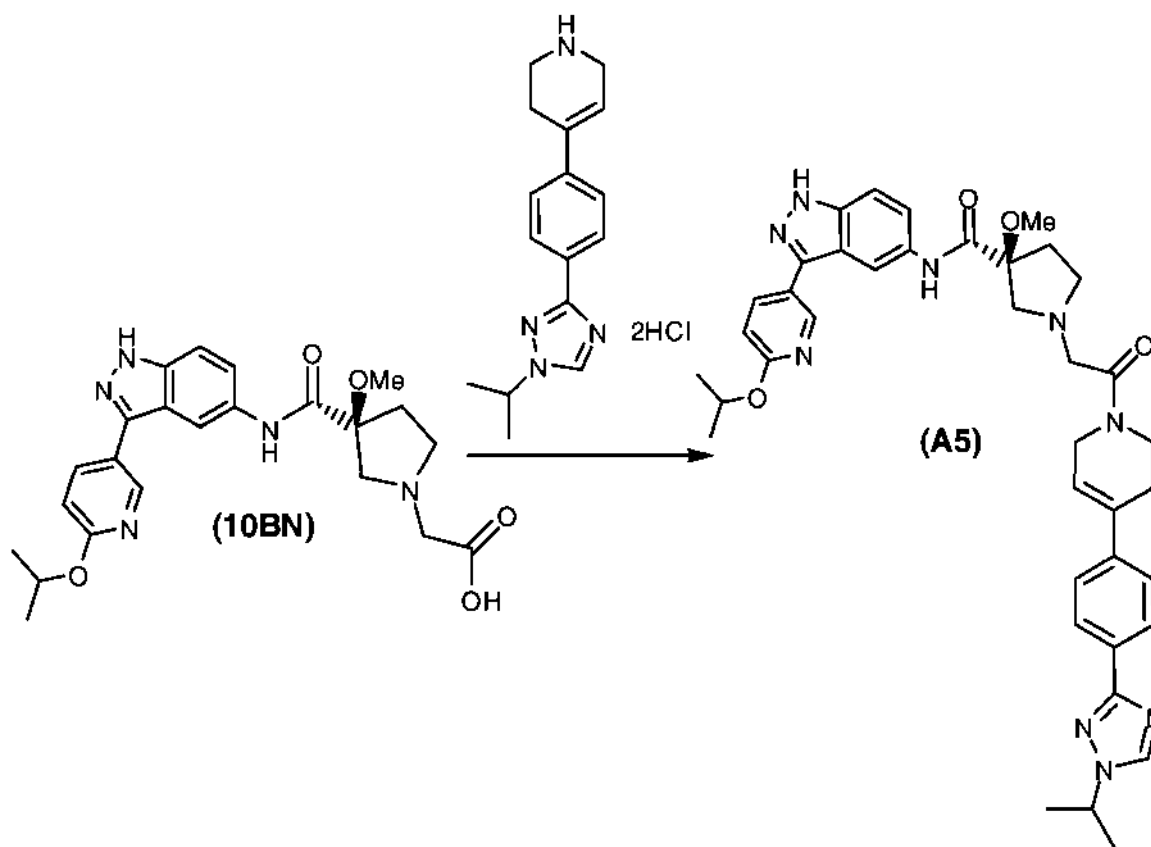
Síntesis de [3-(6-piridin-isopropoxi-3-il)-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 1-(2-[4-[4-(1-isopropil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-oxo-etil)-3-metoxi-pirrolidin-3-carboxílico

35 El producto **8BN** en bruto (5,9^ommol) se agitó en una mezcla de diclorometano/MeOH (1:1, 20 ml), éster etílico del ácido oxo-acético (10 ml, 50 %) y NaBH(OAc)_3 (10 ml) a t.a. durante la noche. La mezcla se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. Los disolventes se eliminaron al vacío. Se diluyó con agua y acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se filtraron y los disolventes se eliminaron al vacío. La purificación en columna

proporcionó **9BN** en forma de un aceite de color amarillo con un rendimiento del 65 %.



- 5 El producto **9BN** en bruto (2,35 g) se agitó en una solución de LiOH (1 M, 10 ml) y THF (10 ml) a t.a. durante una noche. La mezcla se ajustó a pH 3. Los disolventes se eliminaron al vacío. El producto se usó para la siguiente etapa sin purificación, rendimiento fue cuantitativo.



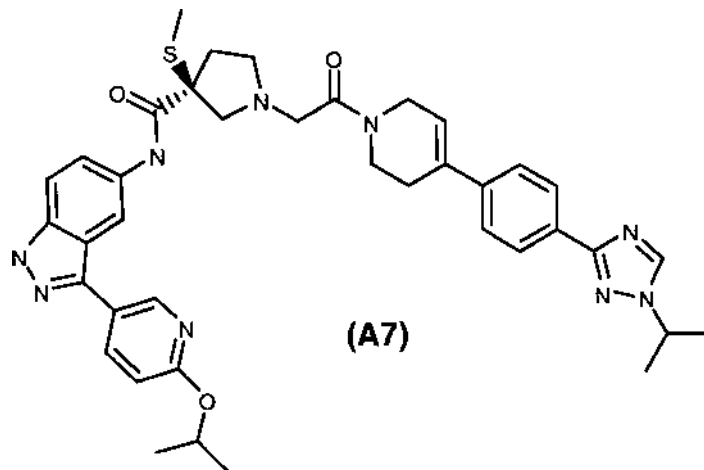
- 10 El producto **10BN** en bruto (60 mg), 4-[4-(1-isopropil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina (35 mg), HATU (52 mg) y trietilamina (0,1 ml) se agitaron en DMF (1 ml) a t.a. durante la noche. La mezcla se purificó mediante HPLC para proporcionar **A5** en forma de un aceite de color amarillo. Espectro de masas: CLEM M+1 = 704, tiempo de retención = 3,56 minutos.

15

Ejemplo 7

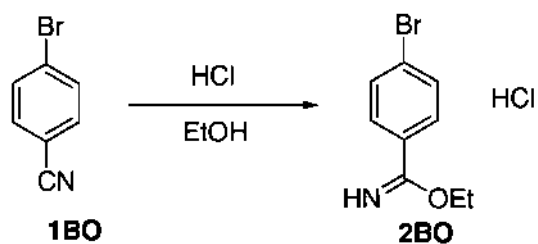
Síntesis de [3-(6-isopropoxi-piridin-3-il)-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 1-(2-[4-(1-isopropil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-2-oxo-etil)-3-metoxi-pirrolidin-3-carboxílico

5



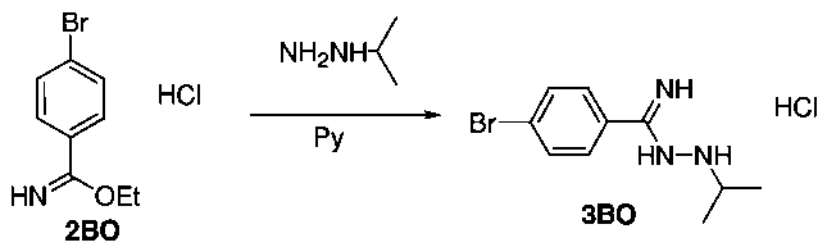
Síntesis de clorhidrato de 4-[4-(1-isopropil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina

10 **Etapa 1: Preparación de éster etílico del ácido 4-bromo-bencimídico**

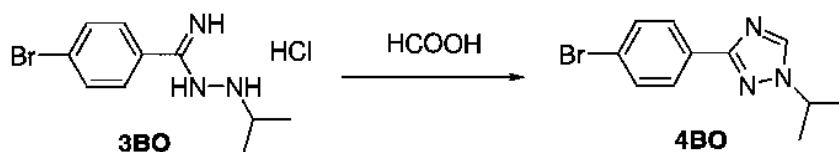


15 Se suspendió 4-bromo-benzonitrilo (5 g) en EtOH absoluto (100 ml) y se enfriaron a 0-5 °C. Se burbujó HCl gas a través de la mezcla, inicialmente vigorosamente durante varios minutos y después lentamente durante 5 horas. La solución resultante se dejó en agitación durante la noche. La mayor parte del disolvente se eliminó y el precipitado se filtró, se lavó con EtOH dos veces y se secó para proporcionar el compuesto **2BO** (4,1 g) en forma de un sólido de color blanco.

20 **Etapa 2: Preparación del Compuesto 3BO**

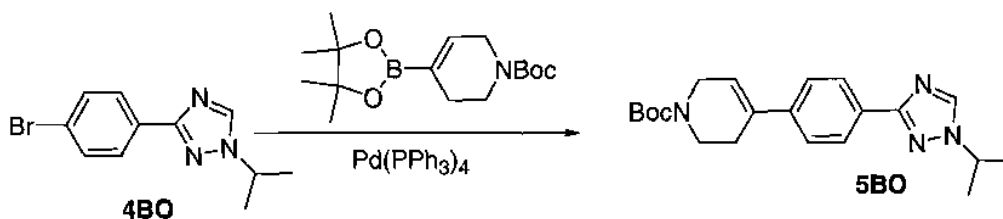


25 El éster etílico del ácido 4-bromo-bencimídico (1 g) se disolvió en piridina (20 ml). Se añadió isopropilhidrazina (550 mg) con agitación y la mezcla resultante se dejó en agitación durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió éter, la mezcla se filtró, se lavó con éter tres veces y se secó para proporcionar el compuesto **3BO** (0,9 g).

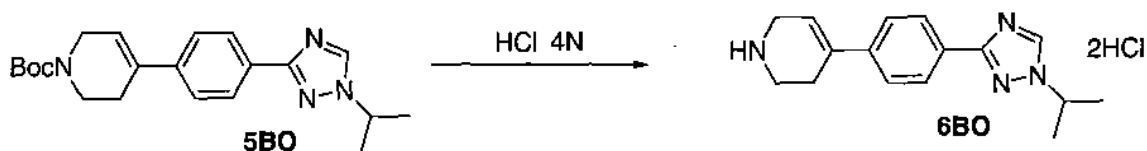
Etapa 3: Preparación de 3-(4-bromo-fenil)-1-isopropil-1H-[1,2,4]triazol:

5 Una mezcla del compuesto **3BO** (1 g) en ácido fórmico (10 ml) se calentó a reflujo durante la noche y se concentró. El residuo se trató con NaHCO₃ saturado y se extrajo con EtOAc tres veces. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄. Después de la concentración, el compuesto **4BO** se obtuvo en forma de cristales incoloros (0,9 g). (Nota: se descubrió que la reacción puede realizarse en solo dos horas. En síntesis a gran escala, utilizar NaOH al 10 % para reemplazar el NaHCO₃).

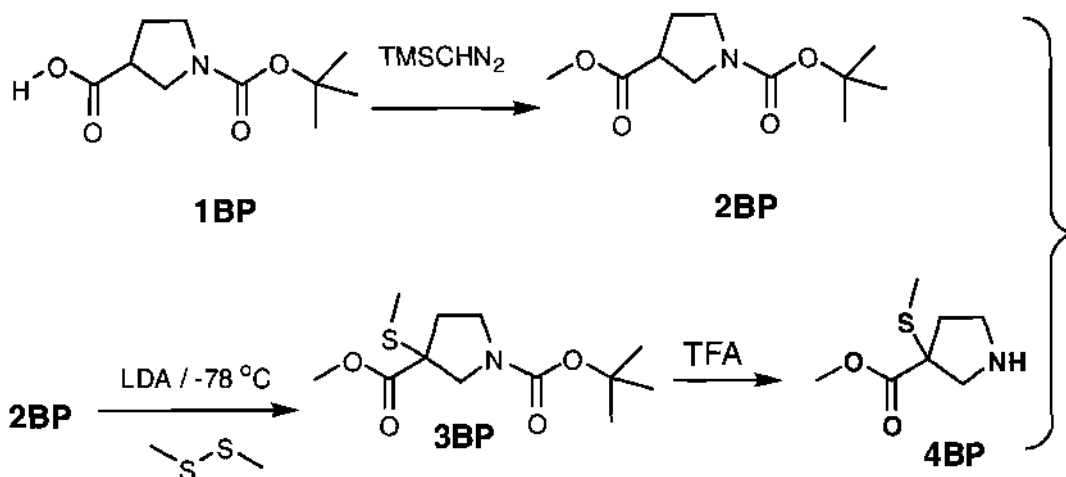
10 **Etapa 4: Preparación de éster *terc*-butílico del ácido 4-[4-(1-isopropil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico**



15 A un matraz grande a presión se le cargaron el compuesto **4BO** (500 mg), éster *terc*-butílico del ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (583 mg), Pd(PPh₃)₄ (112 mg), Na₂CO₃ 2N (3 ml) y dioxano (10 ml). La mezcla se desgasificó brevemente con Ar durante -0,5 minutos, se tapó y se agitó a 100°C durante la noche. Después de que se enfriara, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y salmuera. Se aisló la capa orgánica y se secó (MgSO₄). Después de la concentración, el residuo se purificó sobre gel de sílice. La elución con MeOH/EtOAc (0-10 %) proporcionó el producto deseado **5BO** (410 mg).

Etapa 5: Preparación de clorhidrato de 4-[4-(1-isopropil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina

25 El grupo Boc puede eliminarse mediante el tratamiento del compuesto **5BO** con HCl 4N en dioxano a temperatura ambiente durante dos horas. La eliminación del disolvente al vacío proporcionó el compuesto **6BO**.

30 Preparación y resolución Quiral del éster metílico del ácido 3-metilsulfanil-pirrolidin-3-carboxílico 4BP

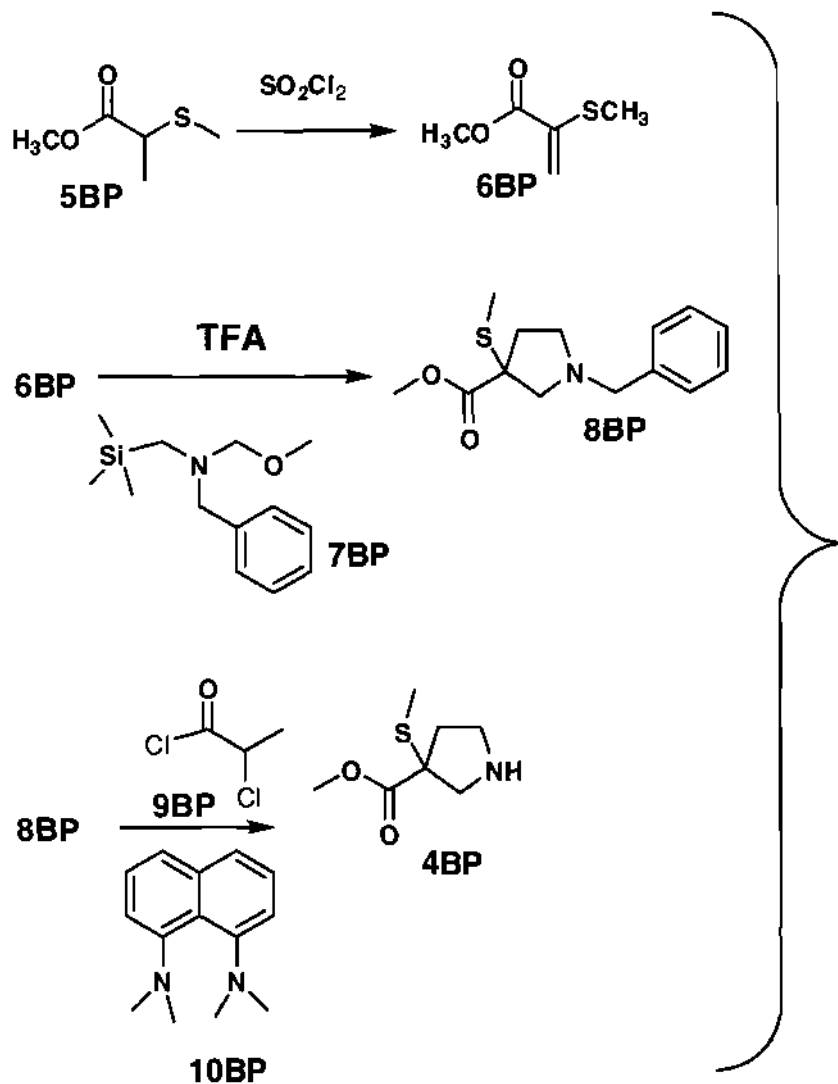
Se disolvió éster 1-*tert*-butilico del ácido pirrolidina-1,3-dicarboxílico **1BP** (4,3 g, 20^ommol) en 28 ml de tolueno y 3,5 ml de metanol. Se añadió solución de trimetilsilildiazometano 2N en hexanos (13 ml, 26^ommol) gota a gota a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. La mezcla se evaporó para obtener 4,3 g de aceite.

5 Al aceite **2BP** (0,5 g, 2,1^ommol) disuelto en tetrahidrofurano (15 ml) se le añadieron 1,2 ml de solución de diisopropilamida de litio 2N en hexanos gota a gota y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a -78 °C. Se añadió disulfuro de dimetilo (0,48 ml, 5,4^ommol) lentamente y se dejó calentar a la temperatura ambiente gradualmente. La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas. Se añadió una solución saturada de cloruro de amonio (25 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 min. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo tres veces (25 ml, 3 veces), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para proporcionar 0,386 g del producto del título **3BP** después de la cromatografía en columna.

15 Se disolvió éster 3-metílico del éster 1-*tert*-butilico del ácido 3-metilsulfanil-pirrolidin-1,3-dicarboxílico (2,15 g, 8,8^ommol) en 20 ml de ácido trifluoroacético al 50 %/diclorometano y se agitaron durante 2 horas. La mezcla de reacción se evaporó para proporcionar 3,35 g de éster metílico del ácido 3-metilsulfanil-pirrolidin-3-carboxílico **4BP** en forma de un sólido gomoso.

De forma alternativa el compuesto 4BP puede prepararse como se indica a continuación:

20



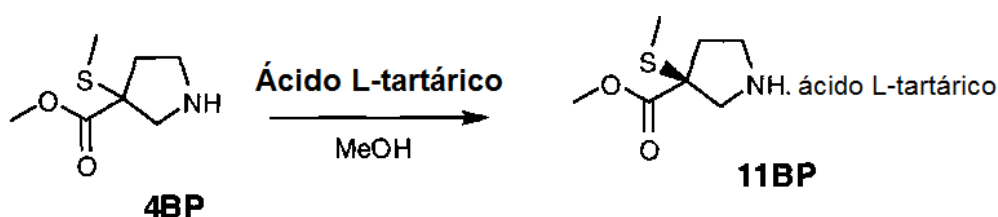
Al éster metílico del ácido 2-metilsulfanil-propiónico **5BP** (25 g, 0,1 mol) disuelto en cloroformo se le añadió cloruro de sulfurilo (15,1 ml, 0,1 mol) lentamente a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y después se calentó a reflujo a 65 °C durante 30 min. La mezcla de reacción después se concentró a sequedad para proporcionar 23,75 g de éster metílico del ácido 2-metilsulfanil-acrílico **6BP** en forma de un líquido.

A una solución agitada de éster metílico del ácido 2-metilsulfanil-acrílico 2-etoxiacrilato **6BP** (136 g, 1,03 mol) y

bencil-metoximetil-trimetilsilanilmetil-amina **7BP** (290 g, 1,22 mol) en diclorometano (2,7 l) se le añadió a 0 °C una solución de ácido trifluoroacético (26 ml, 0,3 mol). La solución resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con una solución de acetato de etilo en hexano (1:4) para proporcionar éster metílico del ácido 1-bencil-3-

5 metilsulfanil-pirrolidin-3-carboxílico **8BP** (131 g, 47 %).
 Al éster metílico del ácido 1-bencil-3-metilsulfanil-pirrolidin-3-carboxílico **8BP** (131 g, 493,7°mmol) disuelto en dicloroetano (2,6 l) a 0 °C se le añadió N,N,N',N'-tetrametil-naftalen-1,8-diamina **9BP** (31,8 g, 0,144°mmol) y después cloruro de 2-cloro-propionilo **10BP** (64 ml, 593,1°mmol) secuencialmente. La mezcla de reacción se agitó durante
 10 una noche a temperatura ambiente y después se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en 2,8 l de metanol y se calentó a reflujo a 65 °C durante 3,5 h. La mezcla de reacción después se concentró a sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con una solución de metanol en diclorometano (1:9) para proporcionar éster metílico del ácido 3-metilsulfanil-pirrolidin-3-carboxílico **4BP** (75 g,
 15 86 %).

Resolución quiral de éster metílico del ácido 3-metilsulfanil-pirrolidin-3-carboxílico **4BP**

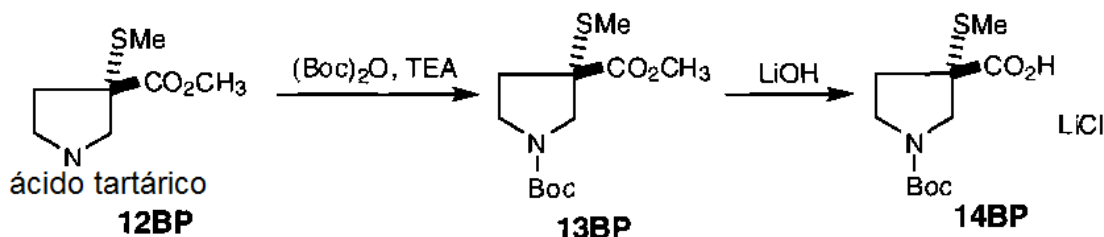


20 Se colocaron éster metílico del ácido 3-metilsulfanil-pirrolidin-3-carboxílico **4BP** (42,9 g, 244,8°mmol) y ácido L-tartárico (36,7 g, 244,8°mmol) en un matraz de fondo redondo de 1 l y se disolvieron con 250 ml de metanol. El matraz se unió después a un rotavapor a 75 °C. La mezcla se dejó girar suavemente a esta temperatura durante aproximadamente 20 min para asegurar la disolución completa. Después de la formación de una solución transparente, se añadieron aproximadamente 10 mg de cristales auténticos de éster metílico del ácido 3-

25 metilsulfanil-pirrolidin-3-carboxílico **11BP** (para sembrar y ayudar a la formación de cristales) y se dejaron asentar suavemente para la formación de cristales. Después de 3 días, se filtraron 19,4 g de cristales que después se lavaron con metanol frío (20-30 ml) para proporcionar 18,2 g de éster metílico del ácido 3-metilsulfanil-pirrolidin-3-carboxílico **11BP** cristalino.

30 La pureza quiral de los cristales de éster metílico del ácido 3-metilsulfanil-pirrolidin-3-carboxílico **11BP** se determinó mediante la derivatización con cloroformiato de 4-nitrobencilo y sometiendo a HPLC analítica (columna Chiracel AD) en las condiciones del sistema de disolvente isopropanol al 20 %/hexano con un caudal de 1 ml/min. Se descubrió que la pureza era >99,9 % con un tiempo de retención de 16,58 min.

Preparación de éster del 1-terc-butílico del ácido 3-metilsulfanil-pirrolidin-1,3-dicarboxílico

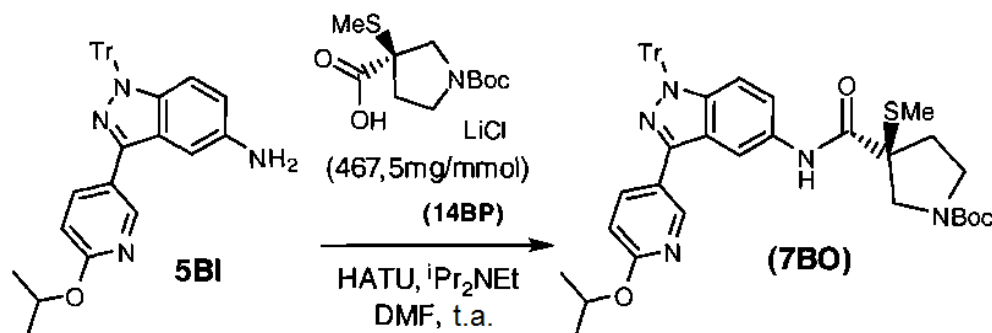


40 A una solución fría (0 °C) de **12BP** (28 g, 90,52°mmol) en CH₂Cl₂ seco (250 ml) se le añadió trietilamina (31,5 ml, 226,32°mmol, 2,5 equiv) seguida de (Boc)₂O (25,7 g, 117,68°mmol, 1,3 equiv). La mezcla resultante se agitó de 0 °C a t.a. durante la noche, después se diluyó con CH₂Cl₂, que se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice (hexanos/acetato de etilo, 4:1) proporcionó **13BP** (23,5 mg, 90,52°mmol, 100 %) en forma de un aceite incoloro.

45 A una solución agitada de **13BP** (23,5 mg, 90,52°mmol) en THF/MeOH (175 ml/175 ml) se le añadieron 135 ml de LiOH (1 M en H₂O, 135°mmol, 1,5 equiv). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante la noche, a la que se añadieron 135 ml de HCl 1 N. La mezcla resultante se agitó durante 15 min adicionales y se concentró para proporcionar **14BP**.

50

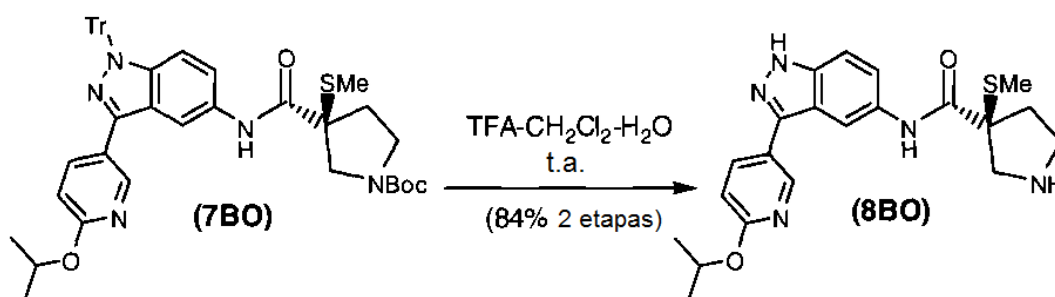
Etapa 1:



- 5 Se disolvieron aminoindazol **5BI** (39 g, 0,076 mol) y ácido pirrolidincarboxílico **14BP** (32 g, 0,069 mol) en DMF (300 ml) a t.a. y se añadió HATU (29 g, 0,076 mol), seguido de $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (14,5 ml, 0,083 mol). La mezcla se agitó a t.a. durante la noche y se diluyó con acetato de etilo y agua. Se separaron las capas. La capa orgánica separada se lavó con agua (2 veces), se secó (MgSO_4) y se filtró. La concentración al vacío seguida de la purificación en columna [hexanos-acetato de etilo = 4:1 (v/v)] proporcionó **7BO** en bruto en forma de una espuma de color blanquecino.

10

Etapa 2:

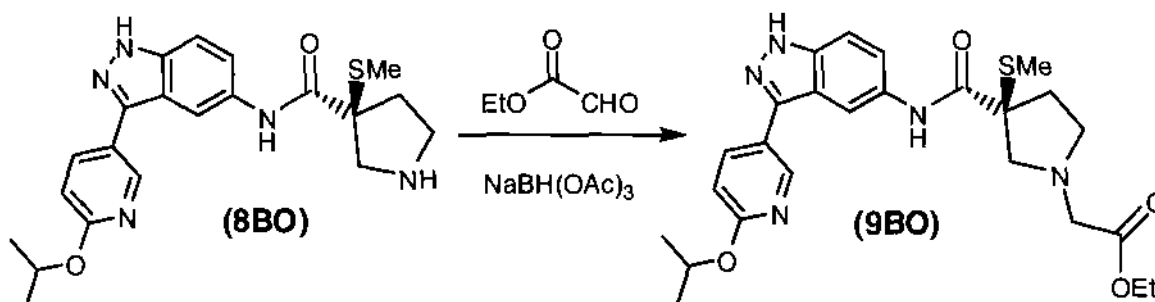


- 15 El producto **7BO** en bruto se agitó en una mezcla de diclorometano (300 ml), ácido trifluoroacético (100 ml) y agua (50 ml) a t.a. durante la noche. La mezcla se enfrió a 0 °C y se inactivó cuidadosamente con bicarbonato de sodio saturado acuoso. Los disolventes se eliminaron al vacío. Se diluyó con agua y acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se filtraron y los disolventes se eliminaron al vacío. La purificación en columna [MeOH al 5 a 10 % (amoníaco 7N) en diclorometano] proporcionó pirrolidina **8BO** (23 g, 84 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

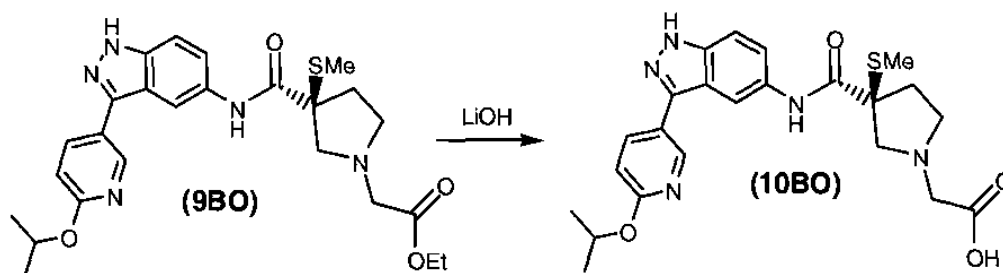
20

Síntesis de [3-(6-isopropoxi-piridin-3-il)-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 1-(2-[4-(1-isopropil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-2-oxo-etil)-3-metilsulfanil-pirrolidin-3-carboxílico

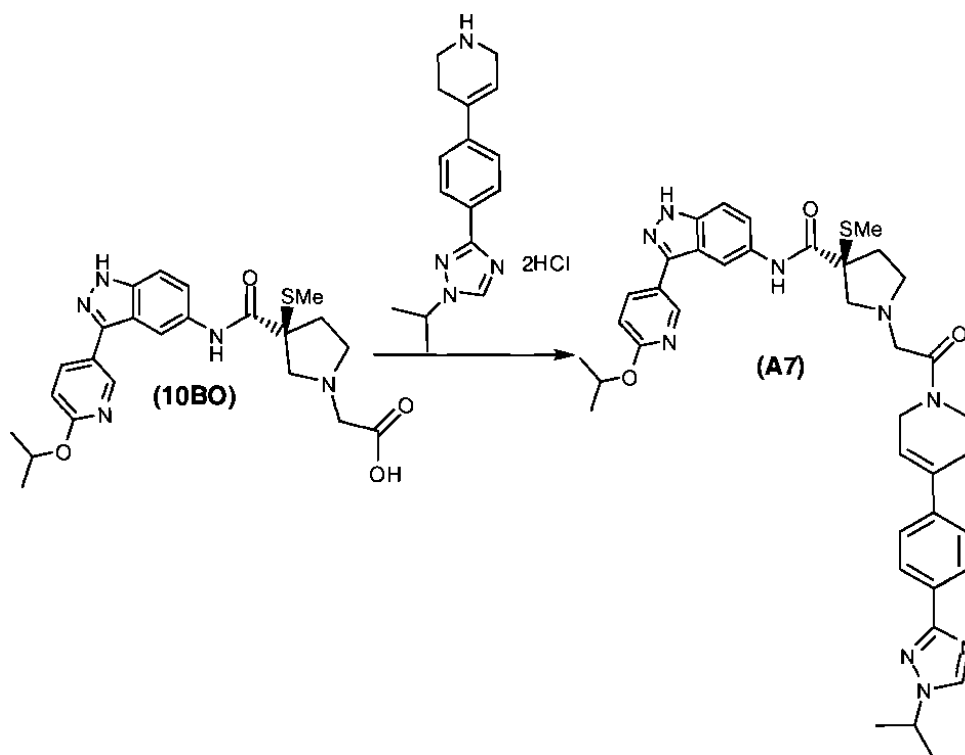
25



- 30 El producto **8BO** en bruto (5,9 mmol) se agitó en una mezcla de diclorometano/MeOH (1:1, 20 ml), éster etílico del ácido oxo-acético (10 ml, 50 %) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (10 ml) a t.a. durante la noche. La mezcla se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. Los disolventes se eliminaron al vacío. Se diluyó con agua y acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se filtraron y los disolventes se eliminaron al vacío. La purificación en columna proporcionó **9BO** en forma de un aceite de color amarillo.



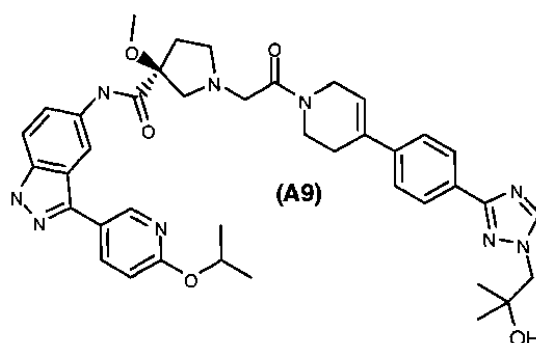
5 El producto **9BO** en bruto (2,35 g) se agitó en una solución de LiOH (1 M, 10 ml) y THF (10 ml) a t.a. durante la noche. La mezcla se ajustó a pH 3. Los disolventes se eliminaron al vacío. El producto se utilizó para la siguiente etapa sin purificación.

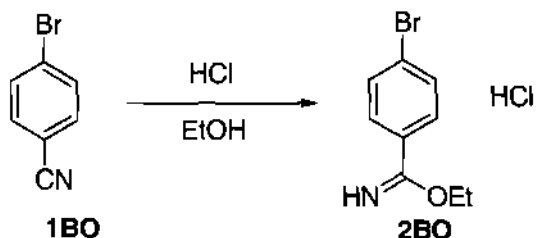


10 El producto **10BO** en bruto (60 mg), 4-[4-(1-isopropyl-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina (35 mg), HATU (52 mg) y trietilamina (0,1 ml) se agitaron en DMF (1 ml) a t.a. durante la noche. La mezcla se purificó mediante HPLC para proporcionar **11BO** en forma de un aceite de color amarillo. Espectro de masa: CLEM M+1 = 720, tiempo de retención = 3,68 minutos.

15 Ejemplo 8

Preparación de [3-(6-isopropoxi-piridin-3-il)-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 1-[2-(4-{4-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-fenil})-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-oxo-etil]-3-metoxi-pirrolidin-3-carboxílico

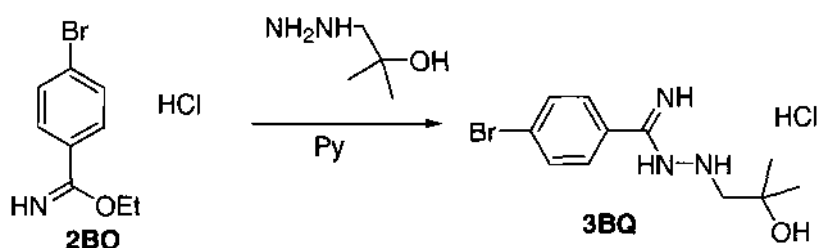


Síntesis de 2-cloro-1-{4-[4-(1-etil-1*H*[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-3,6-dihidro-2*H*piridin-1-il}-etanona**Etapa 1: Preparación de éster etílico del ácido 4-bromo-bencimídico**

5

Se suspendió 4-bromo-benzonitrilo (5 g) en EtOH absoluto (100 ml) y se enfriaron a 0-5 °C. Se burbujeó HCl gas a través de la mezcla, inicialmente vigorosamente durante varios minutos y después lentamente durante 5 horas. La solución resultante se dejó en agitación durante la noche. La mayor parte del disolvente se eliminó y el precipitado se filtró, se lavó con EtOH dos veces y se secó para proporcionar compuesto **2BO** (4,1 g) en forma de un sólido de color blanco.

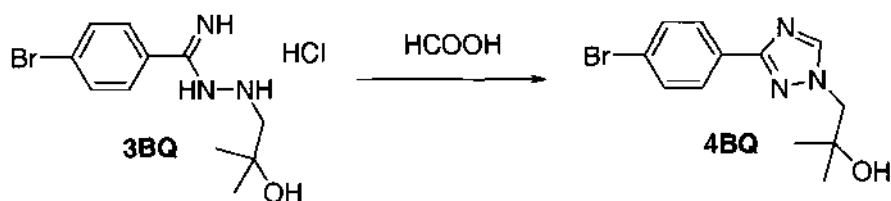
10

Etapa 2: Preparación del Compuesto 3BQ:

15

El éster etílico del ácido 4-bromo-bencimídico (1,68 g) se disolvió en piridina (10 ml). Se añadió 1-hidrazino-2-metilpropan-2-ol (1 g) con agitación y la mezcla resultante se dejó en agitación durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió éter, la mezcla se filtró, se lavó con éter tres veces y se secó para proporcionar el compuesto **3BQ** (1 g).

20

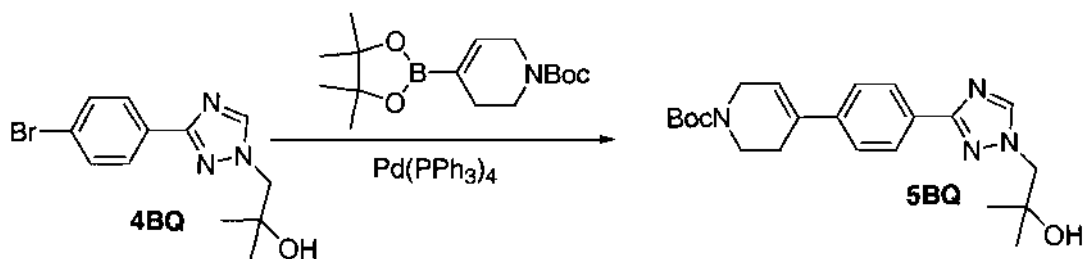
Etapa 3: Preparación de 1-[3-(4-bromo-fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]-2-metilpropan-2-ol:

25

Una mezcla del compuesto **3BQ** (1 g) en ácido fórmico (10 ml) se calentó a reflujo durante la noche y se concentró. El residuo se trató con NaHCO₃ saturado y se extrajo con EtOAc tres veces. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄. Después de la concentración, se obtuvo el compuesto **4BQ** en forma de cristales incoloros (0,9 g).

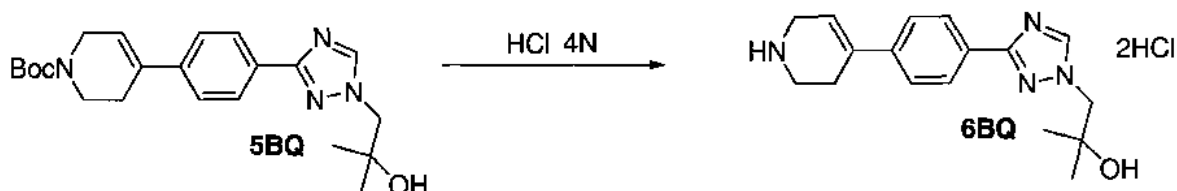
30

Etapa 4: Preparación de éster *tert*-butílico del ácido 4-(4-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico



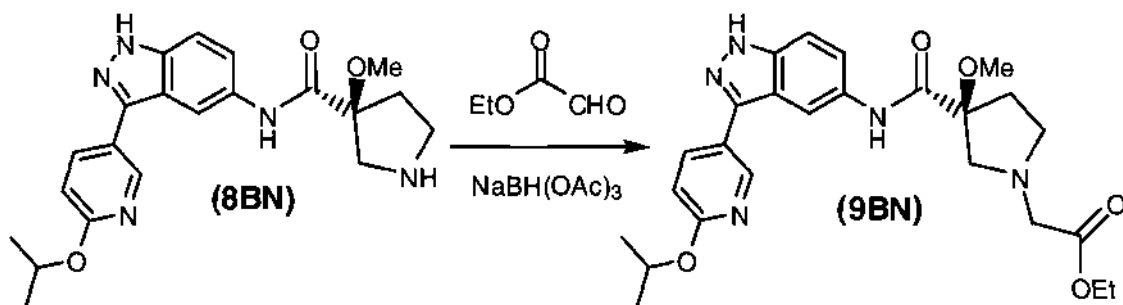
5 A un matraz grande a presión se le cargaron el compuesto **4BQ** (400 mg), éster *tert*-butílico del ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (540 mg), Pd(PPh₃)₄ (180 mg), Na₂CO₃ 2N (3 ml) y dioxano/EtOH/agua (7:3:2, 10 ml). La mezcla se desgasificó brevemente con Ar durante -0,5 minutos, se tapó y se calentó a 120°C durante 20 minutos. Después de que se enfriara, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y salmuera. Se aisló la capa orgánica y se secó (MgSO₄). Después de la concentración, el residuo se purificó sobre gel de sílice. La elución con MeOH/EtOAc (0-10 %) proporcionó el producto deseado **5BQ** (310 mg).

Etapa 5: Preparación de 2-metil-1-{3-[4-(1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-fenil]-[1,2,4]triazol-1-il}-propan-2-ol

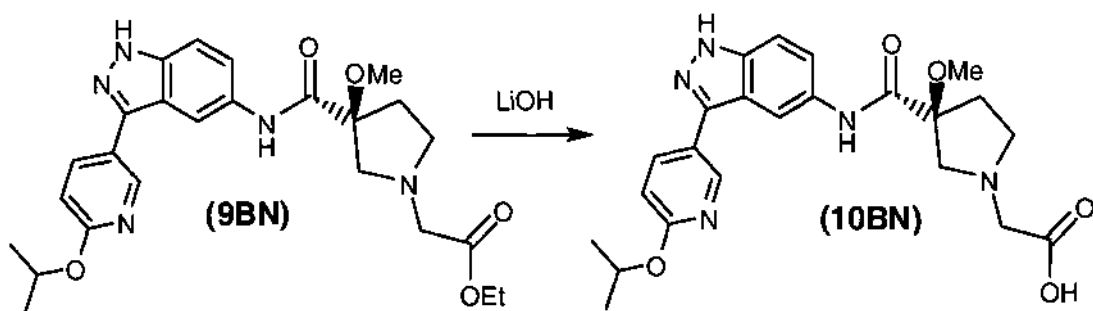


15 El grupo Boc puede eliminarse mediante el tratamiento del compuesto **5BQ** con HCl 4N en dioxano a temperatura ambiente durante dos horas. La eliminación del disolvente al vacío proporcionó el compuesto **6BQ**.

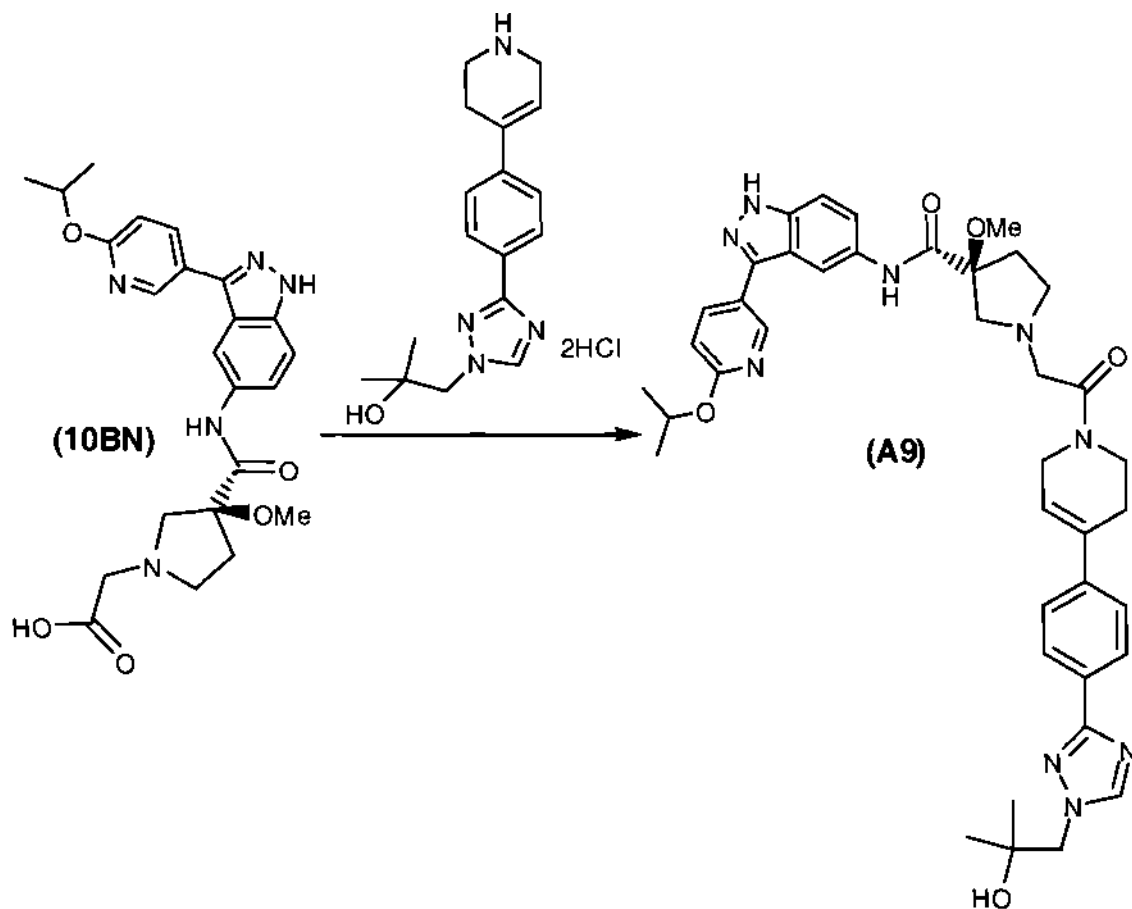
20 Síntesis de [3-(6-piridin-isopropoxi-3-il)-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 1-[2-(4-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-oxo-etil]-3-metoxi-pirrolidin-3-carboxílico



25 El producto **8BN** en bruto (5,9^ommol) se agitó en una mezcla de diclorometano/MeOH (1:1, 20 ml), éster etílico del ácido oxo-acético (10 ml, 50 %) y NaBH(OAc)₃ (10 ml) a t.a. durante la noche. La mezcla se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. Los disolventes se eliminaron al vacío. Se diluyó con agua y acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y los disolventes se eliminaron al vacío. La purificación en columna proporcionó **9BN** en forma de un aceite de color amarillo.



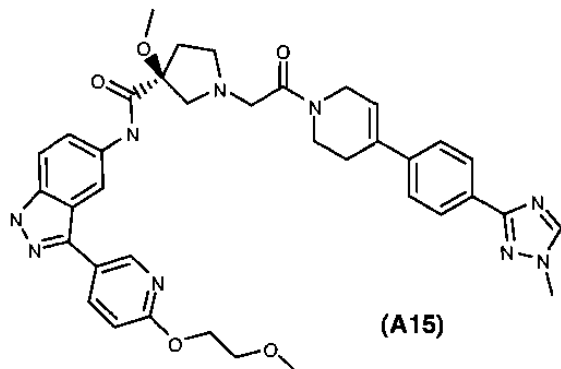
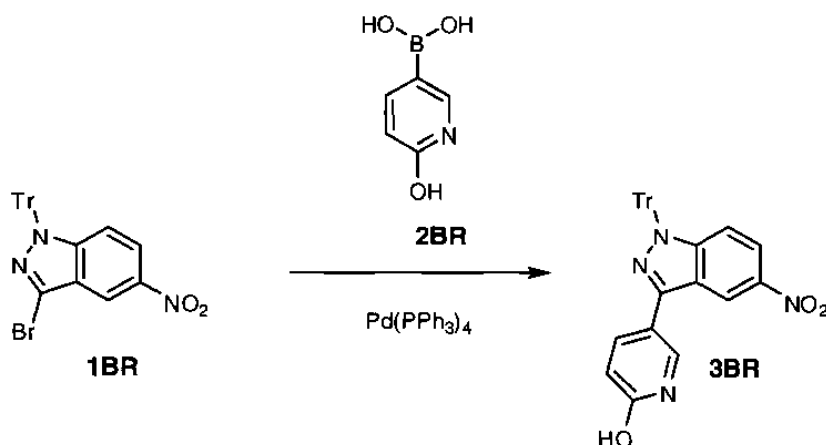
5 El producto **9BN** en bruto (2,35 g) se agitó en una solución de LiOH (1 M, 10 ml) y THF (10 ml) a t.a. durante la noche. La mezcla se ajustó a pH 3. Los disolventes se eliminaron al vacío. El producto se utilizó para la siguiente etapa sin purificación.



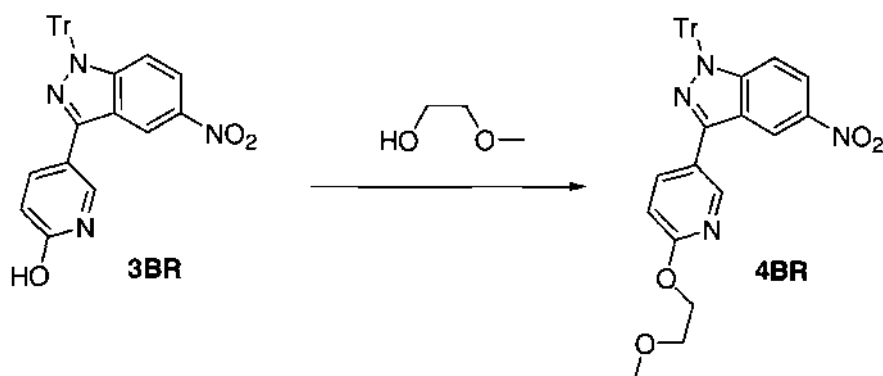
10 El producto **10BN** en bruto (60 mg), 2-metil-1-(3-[4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-fenil]-[1,2,4]triazol-1-il-propan-2-ol (38 mg), HATU (50 mg) y trietilamina (0,1 ml) se agitaron en DMF (1 ml) a t.a. durante la noche. La mezcla se purificó mediante HPLC para proporcionar **A9** en forma de un aceite de color amarillo, 50 %. Espectro de masas: CLEM M+1 = 734, tiempo de retención = 3,32 minutos.

Ejemplo 9**Preparación de {3-[6-(2-metoxi-etoxi)-piridin-3-il]-1H-indazol-5-il}amida del ácido 3-metoxi-1-(2-[4-[4-(1-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-oxo-etil)-pirrolidin-3-carboxílico**

5

**Síntesis de {3-[6-(2-metoxi-etoxi)-piridin-3-il]-1H-indazol-5-il}-amida del ácido 3-metoxi-pirrolidin-3-carboxílico**10 **Etapa 1:**

15 A un matraz a presión se le cargaron el compuesto **1BR** (1,75 g), **2BR** (0,5 g), Pd(PPh₃)₄ (210 mg), Na₂CO₃ 2N (10 ml) y dioxano (10 ml). La mezcla se desgasificó brevemente con Ar durante -0,5 minutos, se tapó y se agitó a 100 °C durante la noche. Después de que se enfriara, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y salmuera. Se aisló la capa orgánica y se secó (MgSO₄). Después de la concentración, el residuo se purificó sobre gel de sílice. La elución proporcionó el producto deseado **3BR** (0,8 g).

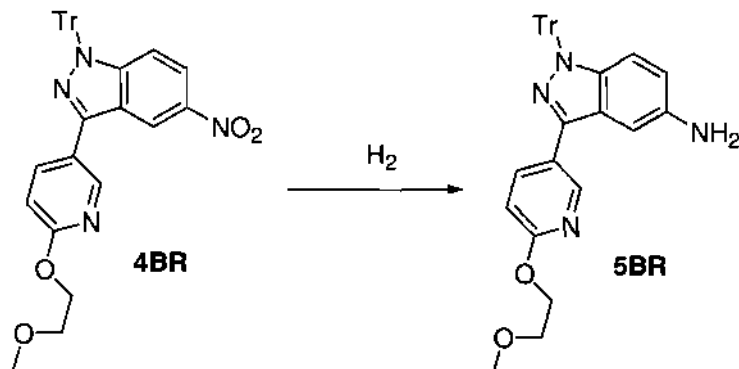
20 **Etapa 2:**

Una mezcla del compuesto **3BR** (1,8 g), 2-metoxi-etanol (1 g), DEAD (0,8 g) y PPh₃ (1,2 g) en THF (10 ml) se agitó

durante la noche a t.a. y se concentró. El residuo se purificó mediante gel de sílice para proporcionar el producto deseado **4BR** (0,8 g).

Etapa 3:

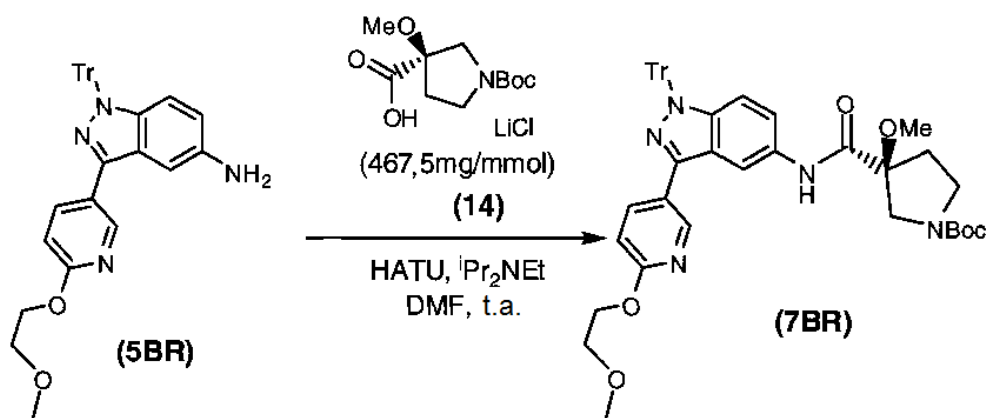
5



El producto **4BR** (0,5 g) en MeOH (20 ml) se redujo mediante H-Cube con columna de Pd/C (10 %).

Etapa 4:

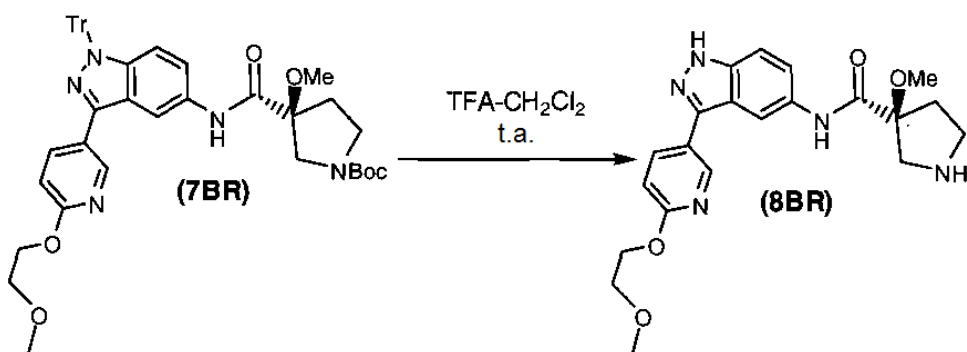
10



Se disolvieron aminoindazol **5BR** (80 mg) y ácido pirrolidincarboxílico **14BH** (38 mg) en DMF (1 ml) a t.a. y se añadió HATU (69 mg) seguido de $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,1 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante la noche y se diluyó con acetato de etilo y agua. Se separaron las capas. La capa orgánica separada se lavó con agua (2 veces), se secó (MgSO_4) y se filtró. La concentración al vacío proporcionó **7BR** en bruto en forma de una espuma de color blanquecino.

15

Etapa 5:

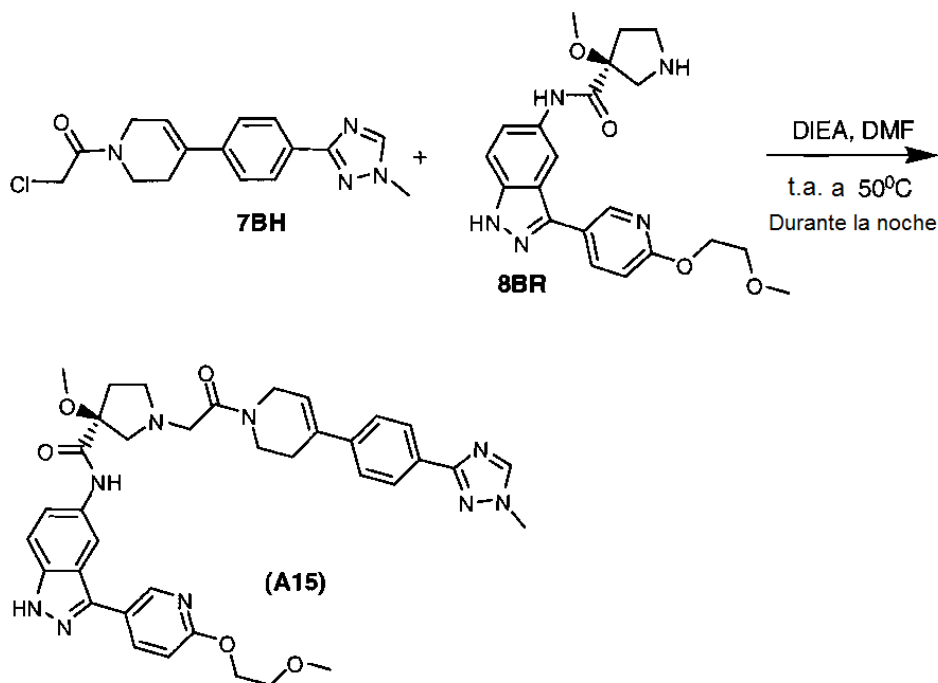


20

El producto **7BR** en bruto se agitó en una mezcla de diclorometano (1 ml), ácido trifluoroacético (1 ml) a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se enfrió a 0 °C y se inactivó cuidadosamente con bicarbonato de sodio acuoso saturado. Los disolventes se eliminaron al vacío. Se diluyó con agua y acetato de etilo. Las capas se separaron y la

capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se filtraron y los disolventes se eliminaron al vacío y proporcionaron pirrolidina **8BR** en forma de un sólido de color blanquecino.

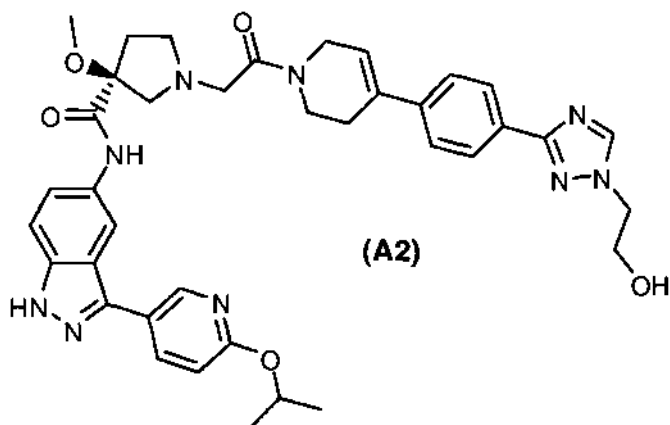
5 **Síntesis de [3-[6-(2-metoxi-etoxi)-piridin-3-il]-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 3-metoxi-1-(2-[4-[4-(1-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-oxo-etil)-pirrolidin-3-carboxílico**

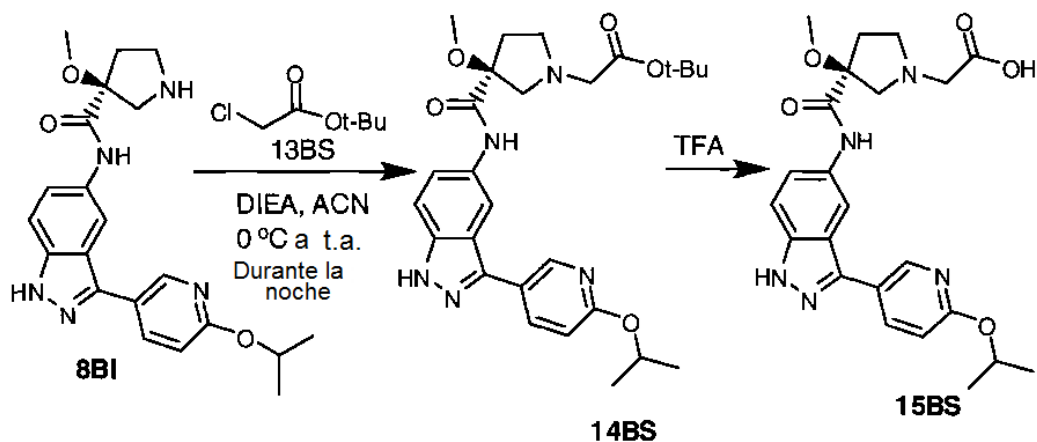


- 10 Una mezcla del compuesto **7BH** (52 mg), el compuesto **8BR** (62 mg) y DIEA (0,3 ml) en DMF (1,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La CLEM muestra que la reacción se ha completado. El DMF se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante HPLC. (CLEM M+1 = 692, tiempo de retención = 3,00 min). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 11,92 (s, 1H), 11,11 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,90 (t, 2H, $J = 6,8$), 7,39 (s, 2H), 7,20 (s, 3H), 6,76 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 5,85 (d, 1H, $J = 20$ Hz), 4,4 (s, 4H), 4,05 (c, 4H, $J = 7,2$ Hz), 3,8 (s, 3H), 3,50-3,56 (m, 6H), 2,34-2,62 (m, 5H), 2,0 (s, 2H), 1,64-1,49 (m, 3H).
- 15

Ejemplo 10

- 20 **Preparación de [3-(6-isopropoxi-piridin-3-il)-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 1-[2-(4-[4-(1-(2-hidroxi-etil)-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-2-oxo-etil]-3-metoxi-pirrolidin-3-carboxílico**



Preparación de ácido {3-[3-(6-isopropoxi-piridin-3-il)-1H-indazol-5-ilcarbamoil]-3-metoxi-pirrolidin-1-il}-acético

5

En una solución del compuesto **8BI** (3,5 g, 6,6^ommol) en acetonitrilo (26 ml) se añadió DIEA (5,7 ml, 32,9 mmol). Se enfriaron a 0 °C y se añadieron 0,47 ml (3,29 mmol) del compuesto **13BS** gota a gota. Después de agitar durante 4 horas a 0 °C, se añadieron de nuevo 0,47 ml (3,29 mmol) del compuesto **13BS**. Se agitaron adicionalmente durante 1 hora a 0 °C y después se calentaron a t.a. Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, se disolvieron en EtOAc (200 ml) y se lavaron con NaHCO₃ (50 ml, 1 vez), agua (50 ml, 1 vez) y salmuera (50 ml, 1 vez). Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄ y se eliminó el disolvente. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna utilizando MeOH al 20 %/EtOAc para obtener el producto deseado **14BS** (2,4 g).

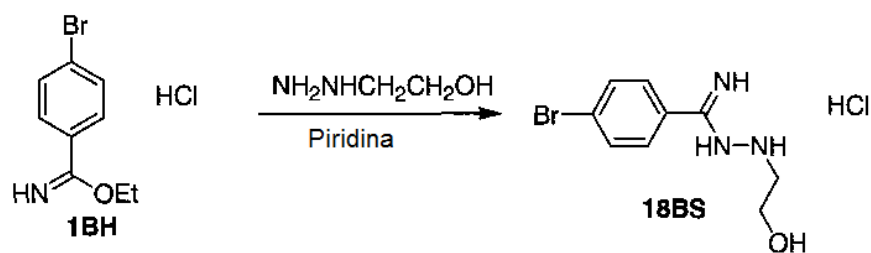
10

El Compuesto **14BS** (2,4 g) se trató con 40 ml de TFA durante 45 minutos a temperatura ambiente. El TFA se eliminó a presión reducida y el sólido se lavó con éter para obtener el compuesto deseado **15BS** en forma de una sal de TFA (4,4 g, 95 %). El Compuesto **15BS** se convirtió en la sal de HCl mediante la adición de HCl 4N en agua.

15

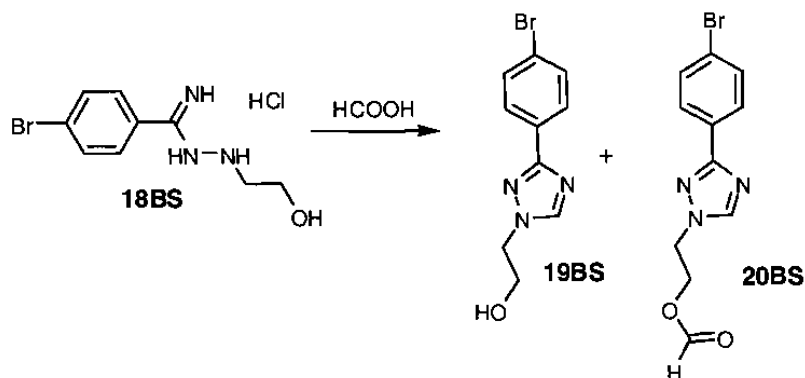
Preparación de clorhidrato de 2-{3-[4[(1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-fenil]-[1,2,4]triazol-1-il]-etanol

20

**Preparación de clorhidrato de 4-bromo-N-(2-hidroxietil)benzimidohidrazida**

El éster etílico del ácido 4-bromo-benzimidico **1BH** (5 g) se disolvió en piridina (100 ml). Se añadió hidroxietilhidrazina (1,92 ml) con agitación y la mezcla resultante se dejó en agitación durante la noche. El precipitado se recogió mediante filtración y el agua madre se concentró casi a sequedad y se añadió éter. El sólido se recogió mediante filtración. El sólido combinado se lavó con éter dos veces y se secó para proporcionar **18BS** (5,1 g).

30



Preparación de 2-(3-(4-bromofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)etanol

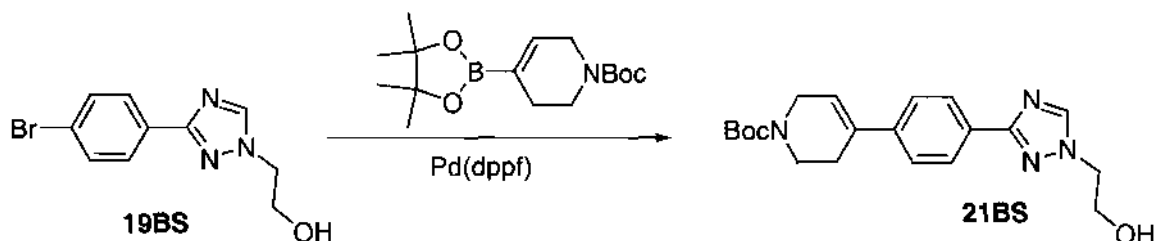
5 Una mezcla de los compuestos **18BS** (3 g) en ácido fórmico (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, a 100 °C durante 1,5 horas y se concentró. El residuo se trató con NaHCO₃ saturado y se extrajo con EtOAc tres veces. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄. Después de la concentración, el producto en bruto se purificó sobre gel de sílice. La elución con EtOAc proporcionó el compuesto **20BS** (2 g), y el compuesto **19BS** (262 mg).

10

El compuesto **20BS** puede convertirse fácilmente en **19BS** mediante hidrólisis acuosa.

Preparación de éster *tert*-butílico del ácido 4-[4-(1-(2-hidroxi-etil)-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico

15

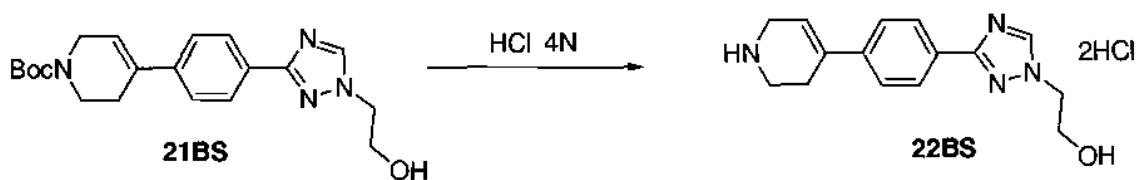


20

A un matraz grande a presión se le cargaron el compuesto **19BS** (1,5 g, 5,6^ommoles), éster *tert*-butílico del ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (1,9 g, 6,2^ommoles), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II), complejo con diclorometano (1:1) (0,22 g, 0,28^ommoles), K₂CO₃ (2,32 g, 16,8 mmoles) y DME/agua (5:1, 12 ml). La mezcla se desgasificó brevemente con Ar durante -0,5 minutos, se tapó y se agitó a 80 °C durante la noche. Después de que se enfriara, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (1 vez) y salmuera (1 vez). Se aisló la capa orgánica y se secó sobre MgSO₄. Después de la concentración, el residuo se purificó sobre gel de sílice. La elución con MeOH/EtOAc (0-10 %) proporcionó el producto deseado **21BS** (1,4 g, 73 %).

25

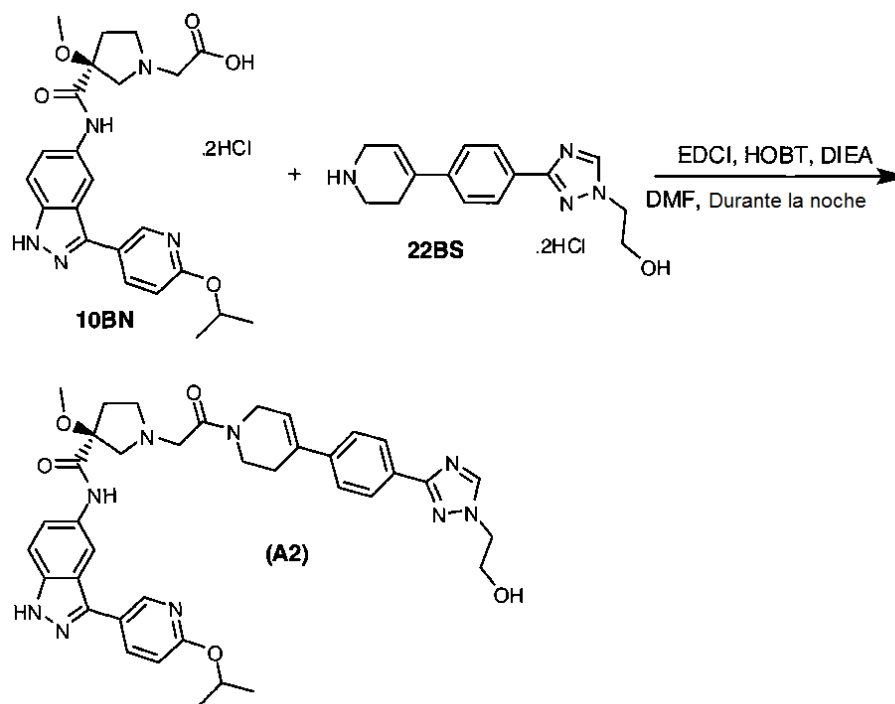
Preparación de clorhidrato de 2-(3-[4-(1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-fenil]-[1,2,4]triazol-1-il)-etanol



30

El grupo Boc puede eliminarse mediante el tratamiento del compuesto **21BS** con HCl 4N en dioxano a temperatura ambiente durante dos horas. La eliminación del disolvente al vacío proporcionó el compuesto **22BS**.

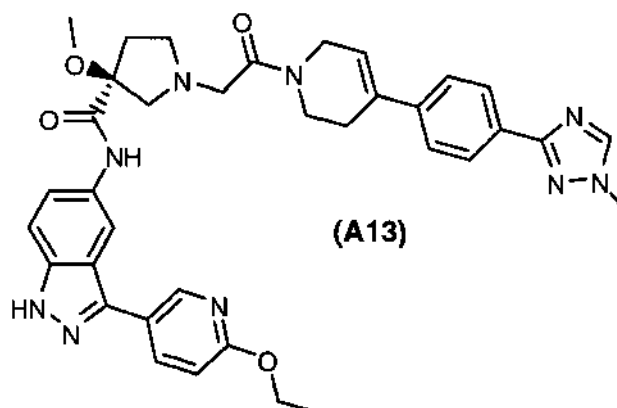
Preparación de [3-(6-isopropoxi-piridin-3-il)-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 1-[2-(4-{4-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-fenil}-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-2-oxo-etil]-3-metoxi-pirrolidin-3-carboxílico



5 Una mezcla del compuesto **10BN** (0,49 g, 1^ommol), clorhidrato de 1-(3-dimetil-aminopropil)-3-etilcarboxiimida (0,38 g, 2^ommol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,14 g, 1^ommol) se disolvió en DMF (3 ml). Después de agitar durante 20 min a temperatura ambiente, se añadieron el compuesto **16BS** (0,34 g, 1^ommol) y DIEA (0,7 ml, 4^ommol). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, se diluyó con DCM (45 ml) y se lavó con NaHCO₃ (7 ml, 1 vez), agua (7 ml, 3 veces) y salmuera (10 ml, 1 vez). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄. Después de la
10 concentración, el residuo se purificó sobre gel de sílice. La elución con NH₃ al 2 % en MeOH al 20 %/EtOAc proporcionó el producto deseado **A2** (0,3 g). Este compuesto se convirtió en la sal de HCl mediante la adición de HCl 4N en 1,4-dioxano. (CLEM: M+1 = 706, tiempo de retención = 3,13 min.), RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ =
15 10,5-10,8 (m, 1H), 10,25 (d, 1H, J = 19,2 Hz), 8,60-8,75 (m, 2H), 8,43 (m, 1H), 8,18 (m, 1H), 7,98 (m, 2H), 7,78 (d, 2H, J = 20 Hz), 7,5-7,6 (m, 4H), 6,9 (m, 2H), 6,3 (m, 1H), 5,3 (m, 1H), 4,5-4,6 (m, 2H), 4,15-4,3 (m, 4H), 4,0-4,15 (m, 2H), 3,75 (t, 4H, 5,2 Hz), 3,5-3,6 (m, 2H), 3,4-3,3 (m, 1H), 3,29 (s, 2H), 2,5-2,7 (m, 3H), 2,3-2,4 (m, 1H), 1,3 (d, 6H, J = 6,4 Hz).

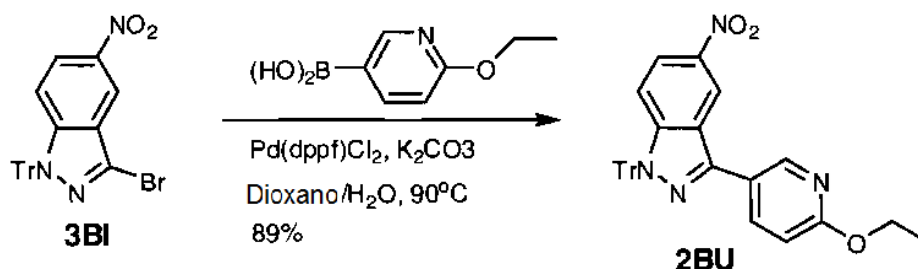
Ejemplo 11

Síntesis de [3-(6-etoxi-piridin-3-il)-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 3-metoxi-1-(2-(4-{4-(1-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil}-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-2-oxo-etil)-pirrolidin-3-carboxílico (Ejemplo 1)



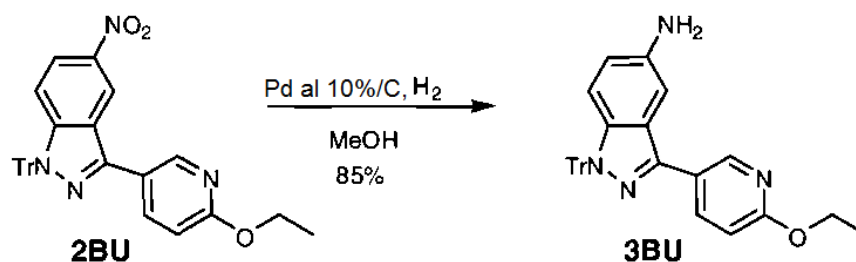
25

Etapa 1:



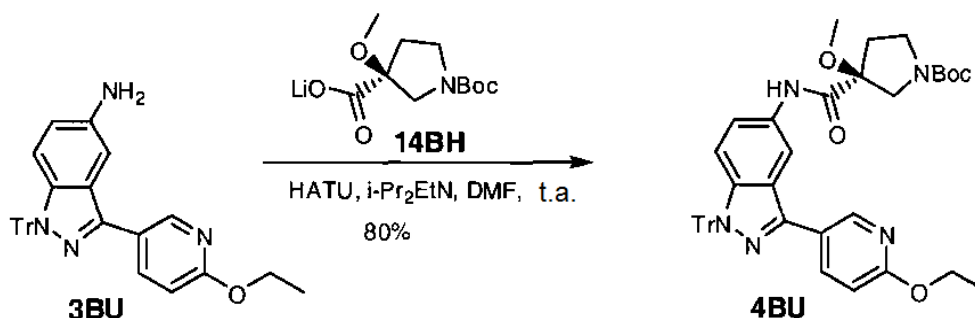
- 5 Una mezcla de ácido 6-etoxipiridin-3-bórico (2,5 g, 14,97^ommol), bromoindazol **3BI** (7,25 g, 14,97^ommol), carbonato de potasio (6,2 g, 44,91^ommol), PdCl₂(dppf)₂•CH₂Cl₂ (1,22 g, 1,497^ommol), 1,4-dioxano (40 ml) y agua (10 ml), se purgó con nitrógeno durante 15 min a t.a. y después se calentó a 90 °C durante 18 horas y se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron agua (100 ml) y acetato de etilo (300 ml). Los sólidos se filtraron a través de Celite. Las capas se separaron y la capa orgánica separada se lavó con agua (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y los disolventes se eliminaron al vacío. La purificación en columna [hexanos-acetato de etilo = 9:1 (v/v)] proporcionó el compuesto **2BU** (7 g, 89 %).
- 10

Etapa 2:



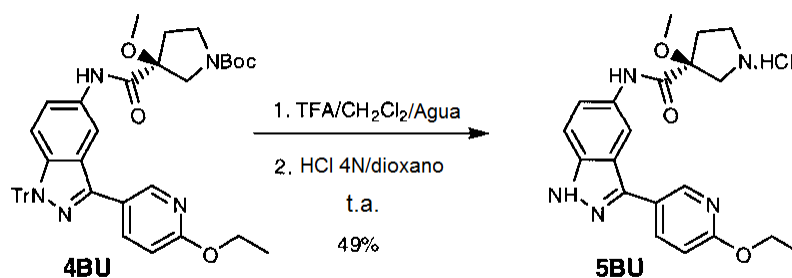
- 15 Se agitaron el Compuesto **2BU** (2 g, 3,8^ommol) y Pd/C (10 %, humedad del 50 %, 0,7 g) en tolueno (30 ml) y MeOH (15 ml) en atmósfera de H₂ (balón) a temperatura ambiente durante 18 horas. El catalizador sólido se filtró a través de Celite y los disolventes se eliminaron al vacío. La purificación en columna utilizando MeOH al 4 %/CH₂Cl₂ proporcionó el compuesto **3BU** (1,6 g, 85 %).
- 20

Etapa 3:



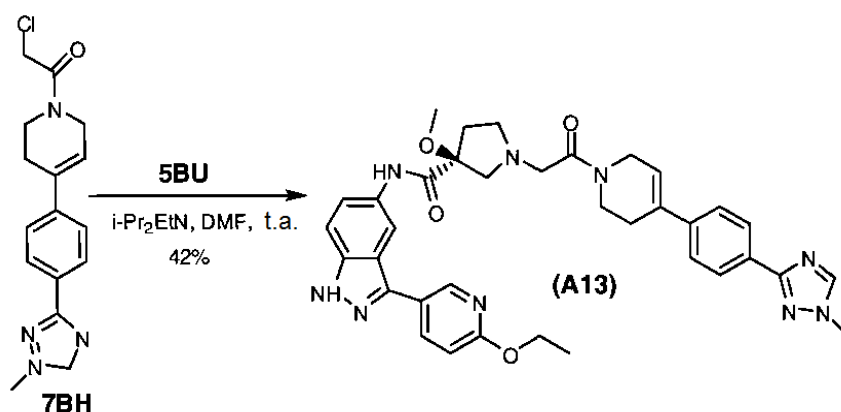
- 25 Se disolvieron el compuesto **3BU** (1,46 g, 3,22^ommol) y ácido pirrolidincarboxílico 14BH (0,56 g, 3,22^ommol) en DMF (300 ml) a t.a. y se añadió HATU (1,68 g, 4,83^ommol) seguido de ⁱPr₂NEt (0,78 ml, 4,83^ommol). La mezcla se agitó a t.a. durante la noche y se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y agua (100 ml). Se separaron las capas. La capa orgánica separada se lavó con agua (100 ml), se secó (Na₂SO₄) y se filtró. La concentración al vacío seguida de la purificación en columna [hexanos-acetato de etilo = 9:1 (v/v)] proporcionaron **4BU**.
- 30

Etapa 4:



- 5 El Compuesto **4BU** (1,6 g) se agitó en una mezcla de diclorometano (30 ml), ácido trifluoroacético (4 ml) y unas gotas de agua a t.a. durante la noche. La mezcla se enfrió a 0 °C y se inactivó cuidadosamente con MeOH al 7 % (NH₃)/CH₂Cl₂. Los disolventes se eliminaron al vacío. Se diluyó con agua (100 ml) y acetato de etilo (200 ml). Se separaron las capas. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se eliminaron al vacío. La purificación en columna [MeOH al 7 % (amoníaco 7N) en diclorometano] proporcionó el compuesto **5BU** (0,44 g, 49 %) que se convierte en la mono sal de HCl mediante el tratamiento con HCl 4 N/dioxano y la evaporación de la solución a sequedad.

Etapa 5:

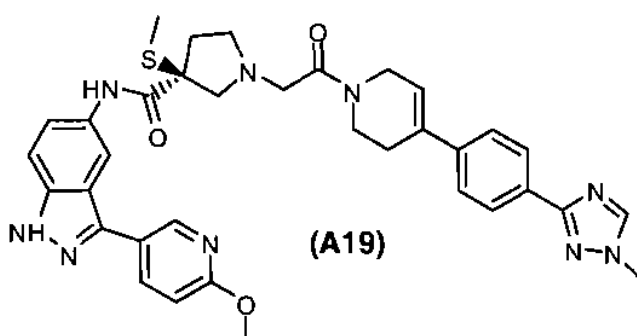


- 15 Una mezcla del Compuesto **7BH** (46 mg, 0,144^ommol), el Compuesto **5BU** (60 mg, 0,144^ommol), DMF (2 ml) y N,N-diisopropiletilamina (0,076 ml, 0,432^ommol) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con agua (100 ml, 2 veces). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 4 % (NH₃)/CH₂Cl₂ para proporcionar el producto deseado **6BU** (40 mg, 42 %).

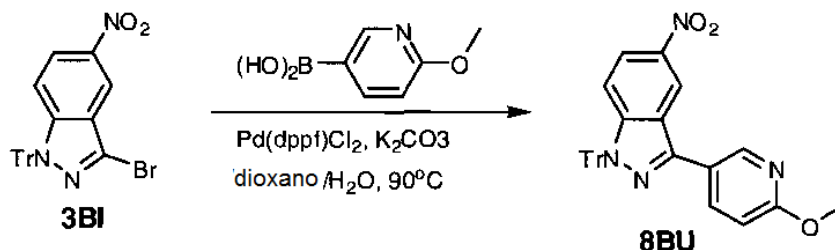
Espectro de masa de CL M+1 = 662, tiempo de retención = 2,57 min

25 **Ejemplo 12**

Síntesis de [3-(6-metoxi-piridin-3-il)-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 3-metilsulfanil-1-(2-{4-[4-(1-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il}-2-oxo-etil)-pirrolidin-3-carboxílico



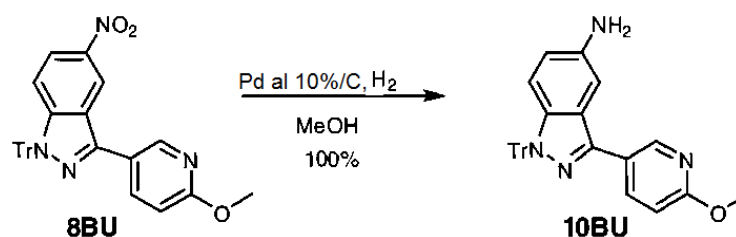
Etapa 1:



- 5 El compuesto **8BU** se preparó a partir del Compuesto **3BI** utilizando esencialmente el mismo procedimiento como se describe para la preparación del Compuesto **2BU** a partir del Compuesto **3BI** (Ejemplo 11, Etapa 1), utilizando ácido 6-metoxipiridin-3-bórico en lugar del ácido 6-etoxipiridin-3-bórico.

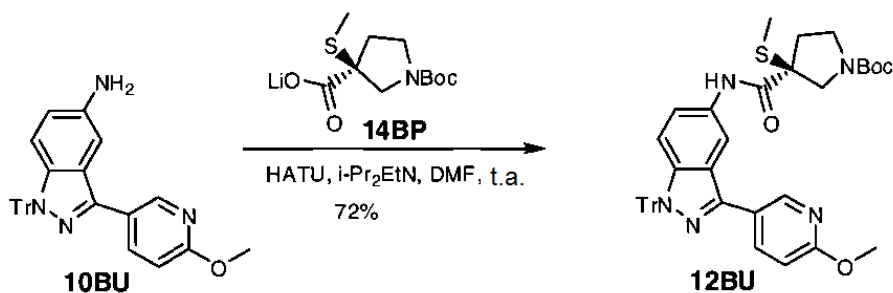
Etapa 2:

10



- 15 Se agitaron el Compuesto **8BU** (3 g, 3,8^{mmol}) y Pd/C (10 %, humedad del 50 %, 1,2 g) en tolueno (30 ml) y MeOH (15 ml) en atmósfera de H₂ (balón) a temperatura ambiente durante 18 horas. El catalizador sólido se filtró a través de Celite y los disolventes se eliminaron al vacío para proporcionar el Compuesto **10BU** (2,8 g, 100 %).

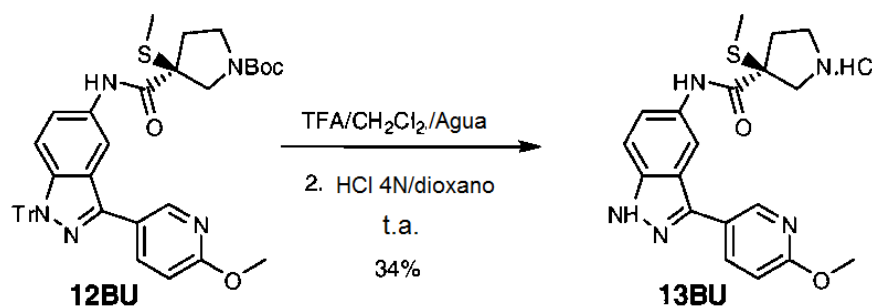
Etapa 3:



20

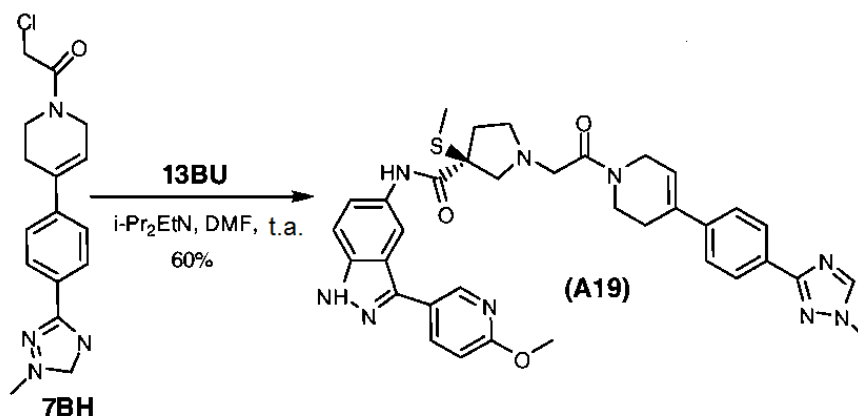
- 25 Se disolvieron el Compuesto **10BU** (0,6 g, 1,24^{mmol}) y ácido pirrolidincarboxílico **14BP** (0,33 g, 1,24^{mmol}) en DMF (5 ml) a t.a. y se añadió HATU (0,71 g, 1,86^{mmol}) seguido de ⁱPr₂NEt (0,66 ml, 3,72^{mmol}). La mezcla se agitó a t.a. durante la noche y se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y agua (100 ml). Se separaron las capas. La capa orgánica separada se lavó con agua (100 ml), se secó (Na₂SO₄) y se filtró. La concentración al vacío seguida de purificación en columna [Hexanos-acetato de etilo = 9:1 (v/v)] proporcionó el producto **12BU** (0,65 g, 72 %).

Etapa 4:



El Compuesto **12BU** (0,65 g) se agitó en una mezcla de diclorometano (30 ml), ácido trifluoroacético (4 ml) y unas gotas de agua a t.a. durante la noche. La mezcla se enfrió a 0 °C y se inactivó cuidadosamente con MeOH al 7 % (NH₃)/CH₂Cl₂. Los disolventes se eliminaron al vacío. Se diluyó con agua (100 ml) y acetato de etilo (200 ml). Se separaron las capas. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se eliminaron al vacío. La purificación en columna [MeOH al 15 % (amoníaco 7N) en diclorometano] proporcionó el Compuesto **13BU** (0,22 g, 34 %).

Etapa 5:



10

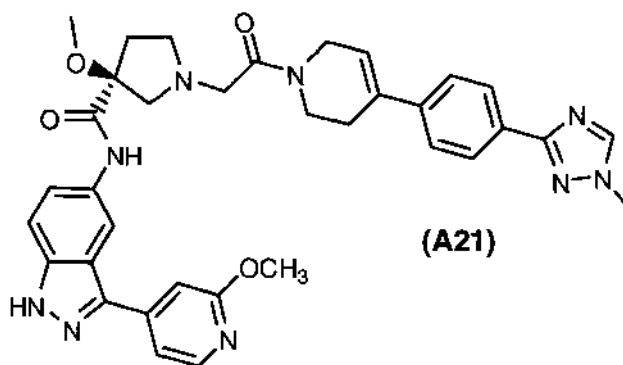
Una mezcla del compuesto **7BH** (40 mg, 0,126^ommol), el compuesto **13BU** (50 mg, 0,126^ommol), DMF (2 ml) y N,N-diisopropiletilamina (0,045 ml, 0,25^ommol) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con agua (100 ml, 2 veces). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 3 % (NH₃)/CH₂Cl₂ para proporcionar el producto deseado **A19** (50 mg, 60 %).

15

Espectro de masa de CL M+1 = 664, tiempo de retención = 2,88 min

20 Ejemplo 13

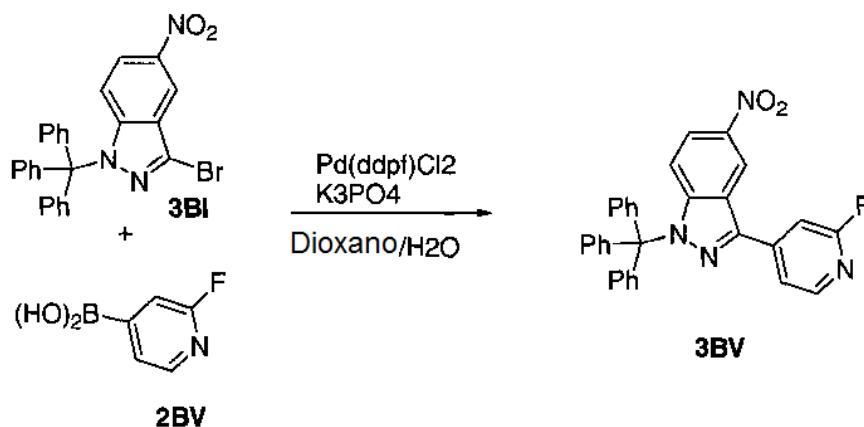
Síntesis de [3-(2-metoxi-piridin-4-il)-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 3-metoxi-1-(2-{4-[4-(1-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il}-2-oxo-etil)-pirrolidin-3-carboxílico



25

Etapa 1:

Síntesis de 3-(2-Fluoro-piridin-4-il)-5-nitro-1-tritil-1H-indazol

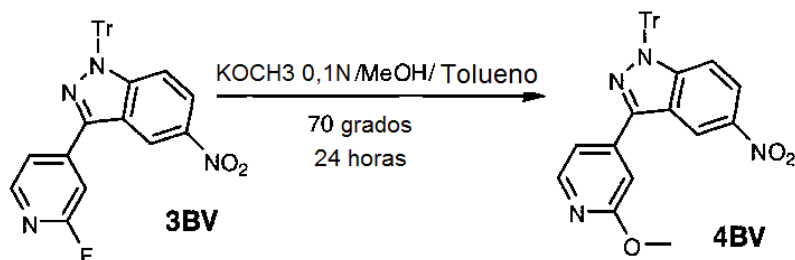


5

Se mezclaron 3-bromo-5-nitro-1-tritil-1H-indazol **3BI** (15,64 g, 32,3^ommol), ácido 2-fluoro-4-piridin-bórico **2BV** (5,0 g, 35,5^ommol), K₃PO₄ (17,1 g, 80,7^ommol) y Pd(dppf)Cl₂ (2,64 g, 3,23^ommol) en dioxano/H₂O (240 ml/60 ml) a t.a. y se calentaron a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se concentró a un pequeño volumen. El residuo se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y salmuera (150 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se filtró. El filtrado resultante se concentró y el residuo se purificó en columna de gel de sílice eluyendo con hexanos, acetato de etilo al 5 % en hexanos, acetato de etilo al 10 % en hexanos secuencialmente para producir un sólido de color amarillo **3BV** (3,33 g, 64 %).

15 Etapa 2:

Preparación de 3-(2-Metoxi-piridin-4-il)-5-nitro-1-tritil-1H-indazol



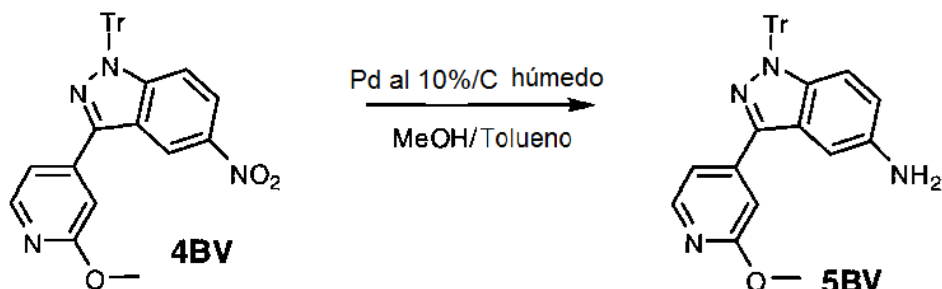
20

En un recipiente de 250 ml a presión, se disolvió 3-(2-fluoro-piridin-4-il)-5-nitro-1-tritil-1H-indazol **3BV** (5,005 g, 10,0^ommol) en KOCH₃ 0,1 N/MeOH/tolueno (Acros, 150 ml, 15,0^ommol) en atmósfera de gas N₂. El recipiente a presión se cerró herméticamente y se calentó en agitación a 70 °C durante 24 horas. El recipiente a presión se enfrió a 0 °C en baño de hielo antes de abrirse. El contenido del recipiente a presión se transfirió a 500 ml de RBF y se evaporó a sequedad. El sólido resultante se disolvió en CH₂Cl₂ y se lavó con solución saturada de NaCl y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se evaporó a sequedad y se secó a alto vacío para producir **4BV** en forma de un sólido de color marrón (5,12 g, 100 %).

25

Etapa 3:

Preparación de 3-(2-metoxi-piridin-4-il)-1-tritil-1H-indazol-5-ilamina

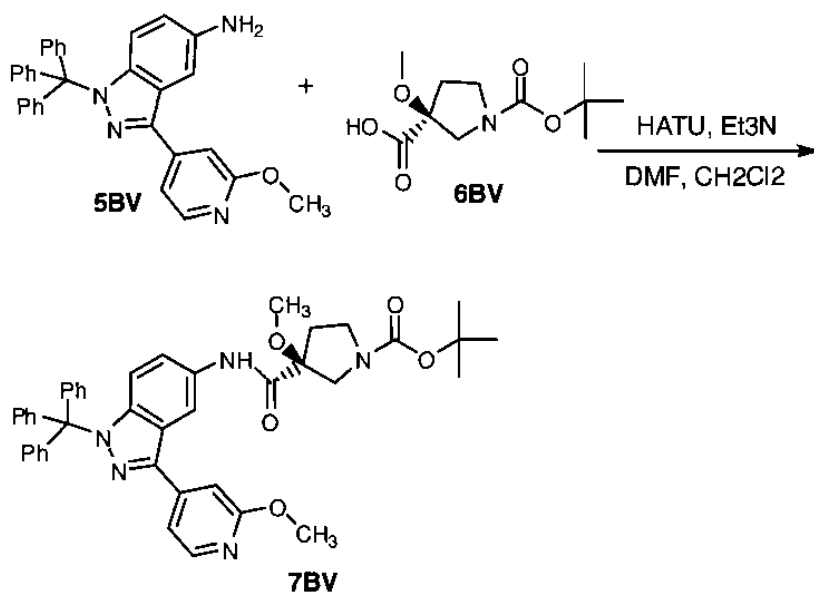


5

A la suspensión agitada de 3-(2-metoxi-piridin-4-il)-5-nitro-1-tritil-1H-indazol **4BV** (5,125 g, 10,0^ommol) en MeOH/tolueno (50 ml/50 ml) se le añadió Pd al 10 %/C (tipo Degussa, 0,5 g) a t.a. en atmósfera de gas N₂ seco. La mezcla se desgasificó y se agitó en un balón inflado con gas H₂ durante la noche. El catalizador se filtró a través de un filtro de microfibras y se lavó con MeOH y CH₂Cl₂. El filtrado se evaporó a sequedad y se obtuvo un sólido de color marrón **5BV** (5,0 g).

10

Etapa 4:

15 Preparación de éster *tert*-butílico del ácido 3-metoxi-3-[3-(2-metoxi-piridin-4-il)-1-tritil-1H-indazol-5-ilcarbamoiil]-pirrolidin-1-carboxílico

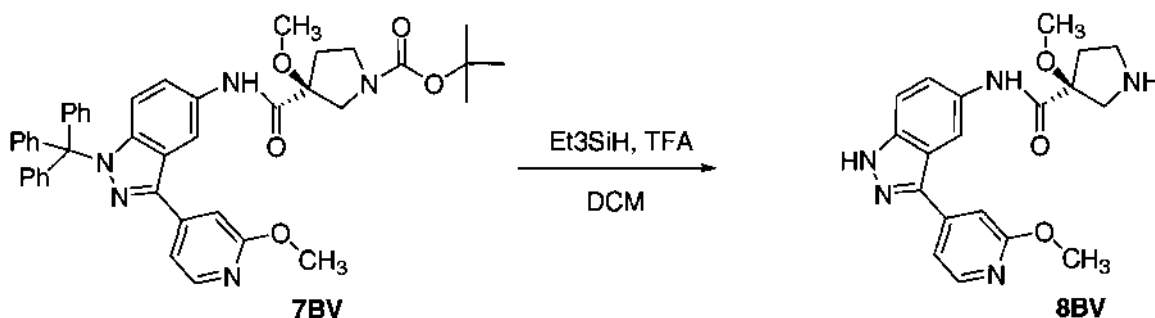
A la suspensión agitada de éster 1-*tert*-butílico del ácido 3-metoxi-pirrolidin-1,3-dicarboxílico **6BV** (4,16^ommol, en bruto) en DMF/DCM (25 ml/25 ml), se le añadieron 3-(2-metoxi-piridin-4-il)-1-tritil-1H-indazol-5-ilamina **5BV** (2,008 g, 4,16^ommol) y Et₃N (2,9 ml, 21^ommol) a t.a. en atmósfera de gas N₂ seco seguidos de HATU (3,16 g, 8,32^ommol). La mezcla se agitó a t.a. en atmósfera de gas N₂ seco durante la noche. La mezcla se repartió entre EtOAc y solución saturada de NaHCO₃ 1:1. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a sequedad. El sólido en bruto se purificó sobre un cartucho RediSep de 120 g, eluyendo con EtOAc al 10-25 %/hexanos para proporcionar un sólido de color marrón **7BV** (2,95 g, 100 %).

20

25

Etapa 5

Preparación de [3-(2-metoxi-piridin-4-il)-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 3-metoxi-pirrolidin-3-carboxílico



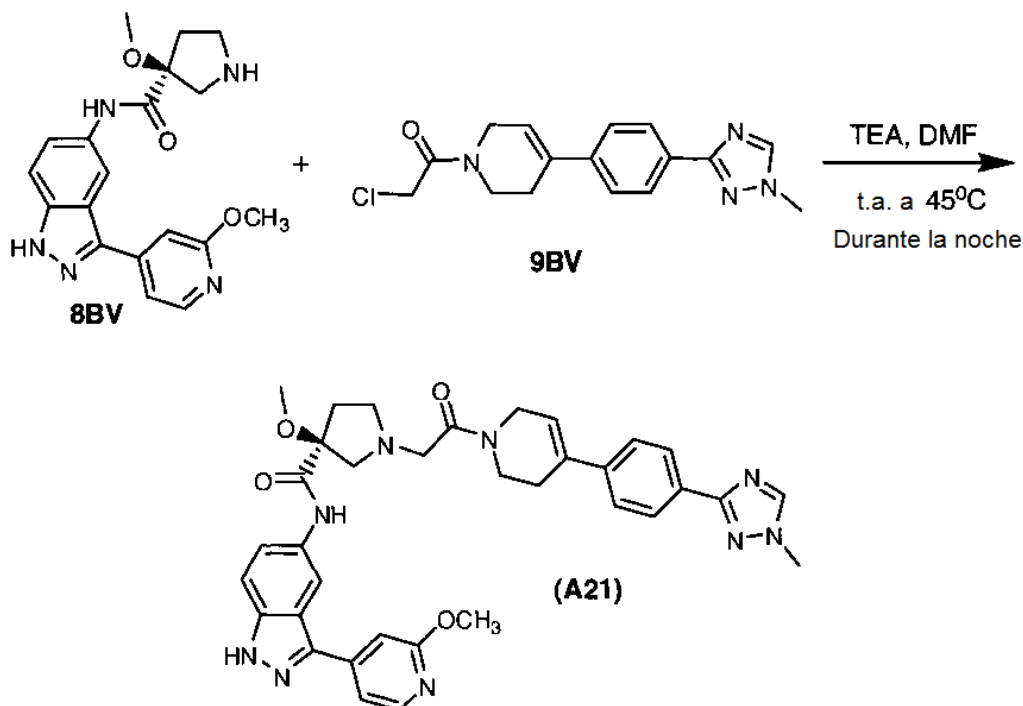
5

A la solución agitada de éster *tert*-butilico del ácido 3-metoxi-3-[3-(2-metoxi-piridin-4-il)-1-tritil-1H-indazol-5-ilcarbamoil]-pirrolidin-1-carboxílico **7BV** (2,95 g, 4,16^ommol) en DCM (50 ml) a t.a. se le añadió trietilsilano (1,00 ml, 6,24^ommol) seguido de TFA (10 ml). La mezcla se agitó a t.a. en atmósfera de gas N₂ seco durante 4-5 horas. La mezcla se evaporó a sequedad y se coevaporó con tolueno seco (75 ml, 2 veces). El sólido en bruto resultante se purificó sobre un cartucho RediSep de 120 g eluyendo con NH₃ 2M-MeOH al 2,5 %-6 %/CH₂Cl₂ para producir un sólido de color blanquecino **8BV** (1,23 g, 80 %).

10

Etapa 6

Síntesis de [3-(2-metoxi-piridin-4-il)-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 3-metoxi-1-(2-{4-[4-(1-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il}-2-oxo-etil)-pirrolidin-3-carboxílico



20

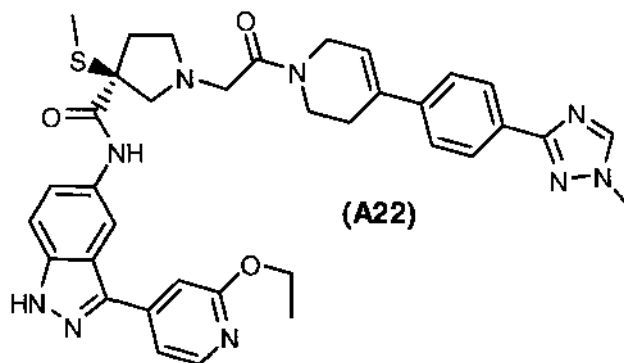
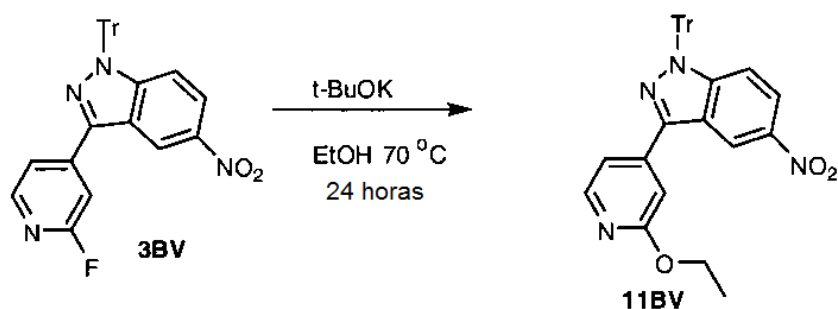
25

Una mezcla del compuesto **8BV** (40 mg, 0,11^ommol), el compuesto **9BV** (41,6 mg, 0,13^ommol) y trietilamina (0,1 ml) en DMF (3 ml) se calentó a 45 °C con agitación durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto en bruto resultante se purificó en columna de gel de sílice eluyendo con NH₃ 2N/MeOH al 2 % y al 4 % en CH₂Cl₂ para aislar un sólido de color amarillo **A21** (39,6 mg, 55 %). (CLEM M+1 = 648, tiempo de retención = 2,34 min). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 10,54 (a, 1H), 9,51 y 9,44 (s, s, 1H), 8,46 (dd, 1 H, J = 8,2 Hz y 1,4 Hz), 8,27 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 8,07 (s, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,76 (m, H), 7,54 (m, 1H), 7,44 (m, 3H), 7,37 (a, 1H), 6,20 y 6,11 (t, t, 1H, J = 2,5 Hz), 4,27 (m, 2H), 4,00 y 3,98 (s, s, 6H), 3,96 y 3,86 (m, m, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,47-3,60 (m, 2H), 3,453 y 3,446 (s, s, 3H), 3,32 (d, 1H, 9,9 Hz), 3,02 (m, 1H), 2,97 (dd, 1H, J = 10,1 Hz y 1,0 Hz), 2,91 (m, 1H), 2,64 (m, 2H), 2,47 (m, 1H), 2,19 (m, 1H).

Ejemplo 14

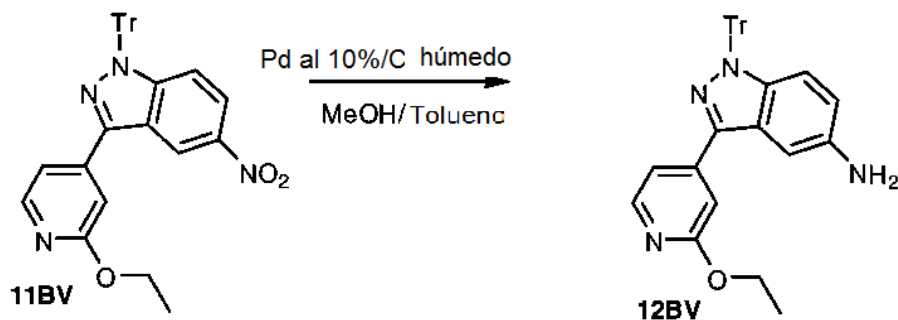
Síntesis de [3-(2-etoxi-piridin-4-il)-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 3-metilsulfanil-1-(2-{4-[4-(1-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-2-oxo-etil}-pirrolidin-3-carboxílico

5

**Etapas 1:****10 Preparación de 3-(2-etoxi-piridin-4-il)-5-nitro-1-tritil-1H-indazol**

15 En un recipiente de 150 ml a presión, a la solución agitada de 3-(2-fluoro-piridin-4-il)-5-nitro-1-tritil-1H-indazol **3BV** (2,0 g, 4,0^ommol) en EtOH anhidro (40 ml), se le añadió *tert*-butóxido de potasio sólido (12 g, 10,0^ommol) en atmósfera de gas N₂ seco. El recipiente a presión se cerró herméticamente y se calentó a 80 °C durante 24 horas. El recipiente a presión se enfrió a 0 °C en baño de hielo antes de abrirse. El contenido del recipiente a presión se transfirió a 250 ml de RBF y se concentró a un volumen pequeño. La mezcla resultante se repartió entre EtOAc y H₂O. La fase orgánica se separó, se lavó con solución saturada de NaCl y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se evaporó a sequedad para proporcionar un sólido en bruto **11BV** (1,5 g, 71 %).

20

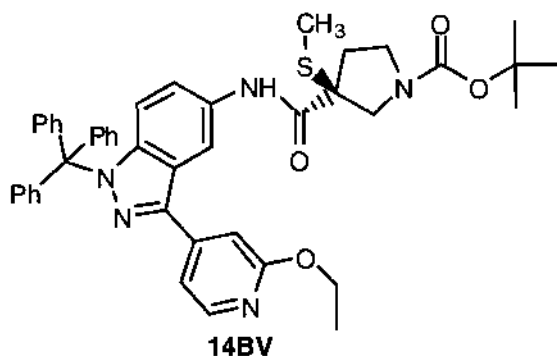
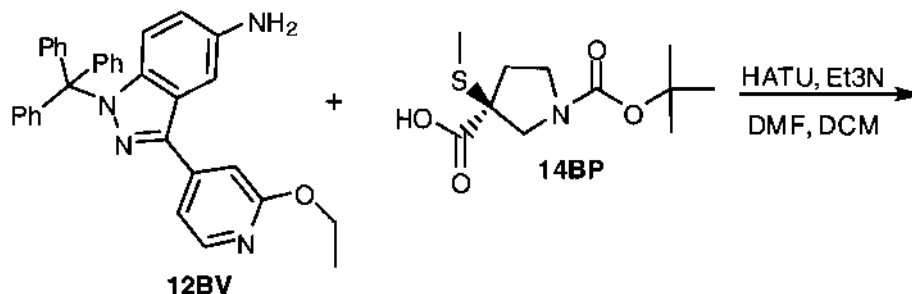
Etapas 2:**25 Preparación de 3-(2-etoxi-piridin-4-il)-1-tritil-1H-indazol-5-ilamina**

30 El compuesto **12BV** se preparó utilizando esencialmente el mismo procedimiento que en el Ejemplo 13, Etapa 3, excepto por la utilización de **11BV** en lugar de **4BV**.

Etapa 3:

Preparación de éster *tert*-butilico del ácido 3-[3-(2-etoxi-piridin-4-il)-1-tritil-1H-indazol-5-ilcarbamoi]-3-metilsulfanil-pirrolidin-1-carboxílico

5

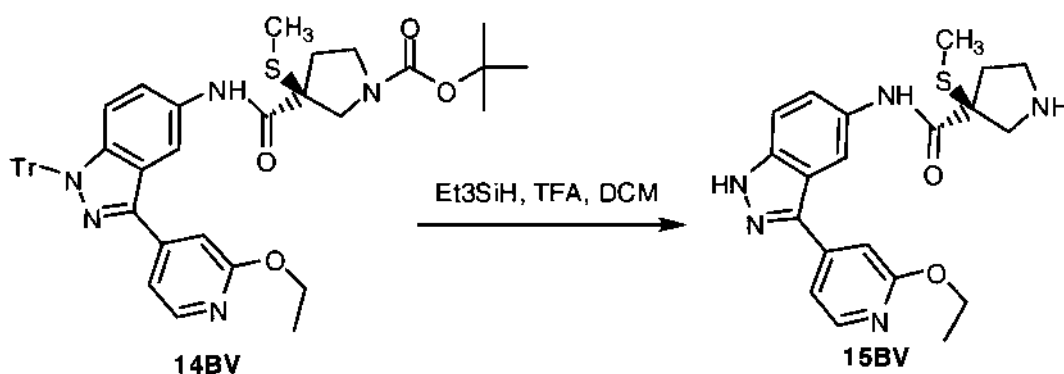


Se preparó el compuesto **14BV**, con un rendimiento del 88 %, utilizando esencialmente el mismo procedimiento que en el Ejemplo13, Etapa 4, excepto por la utilización de **12BV** y **14PB** en lugar de **5BV** y **6BV**.

10

Etapa 4:

Preparación de [3-(2-etoxi-piridin-4-il)-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 3-metilsulfanil-pirrolidin-3-carboxílico



15

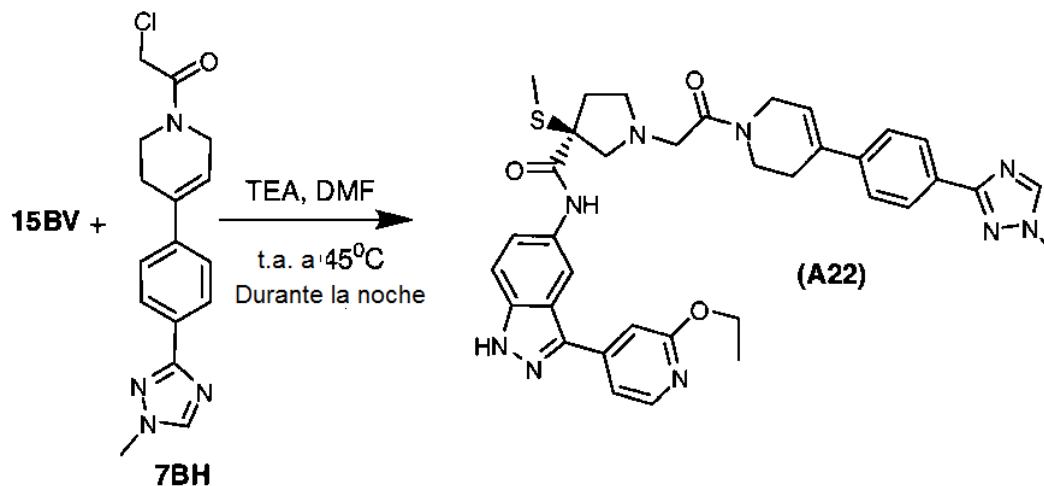
Se preparó el compuesto **15BV**, con un rendimiento del 80 %, utilizando esencialmente el mismo procedimiento que en el Ejemplo13, Etapa 5, excepto por la utilización de **14BV** en lugar de **7BV**.

20

Etapa 5:

Preparación de [3-(2-etoxi-piridin-4-il)-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 3-metilsulfanil-1-(2-{4-[4-(1-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-2-oxo-etil}-pirrolidin-3-carboxílico

5

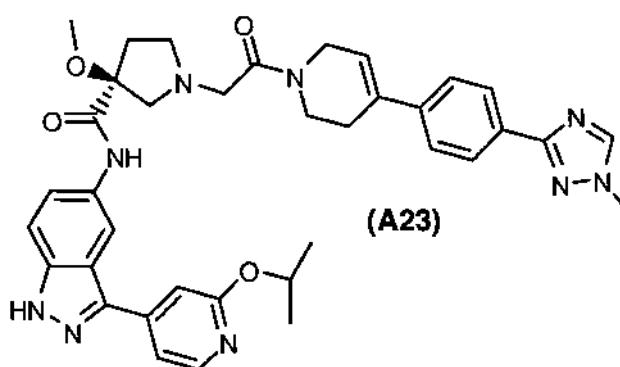


Una mezcla del compuesto **15BV** (40 mg, 0,10^ommol), el compuesto **7BH** (41,6 mg, 0,13^ommol) y trietilamina (0,1 ml) en DMF (3 ml) se calentó a 45 °C con agitación durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto en bruto resultante se purificó en columna de gel de sílice eluyendo con NH₃ 2N/MeOH al 2 % y al 4 % en CH₂Cl₂ para aislar un sólido de color amarillo **A22** (36,0 mg, 53 %). (CLEM M+1 = 678, tiempo de retención = 2,41 min) RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 10,55 (a, 1H), 10,01 y 9,84 (s, s, 1H), 8,50 y 8,44 (d, d, 1H, J = 1 Hz), 8,25 (d, 1 H, J = 5,2 Hz), 8,08 (s, 1H), 8,04 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 8,00 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,75 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,43 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,39 (m, 2H), 7,34 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 6,18 y 6,11 (t, t, 1H, J = 2,5 Hz), 4,42 (c, 2H, J = 7,0 Hz), 4,35 y 4,30 (m, m, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,92 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 3,72 (m, 3H), 3,42 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,84 (c, 1H, J = 7,9 Hz), 2,76 (d, 1H, J = 9,9 Hz), 2,70 (m, 1H), 2,63 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,11 (m, 1H), 1,44 (t, 3H, J = 7,0 Hz).

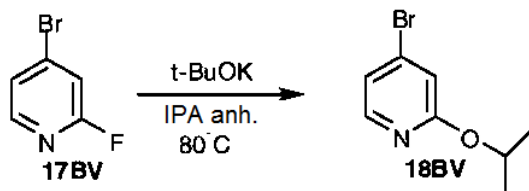
Ejemplo 15

20

Síntesis de [3-(2-isopropoxi-piridin-4-il)-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 3-metoxi-1-(2-{4-[4-(1-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-2-oxo-etil}-pirrolidin-3-carboxílico



25

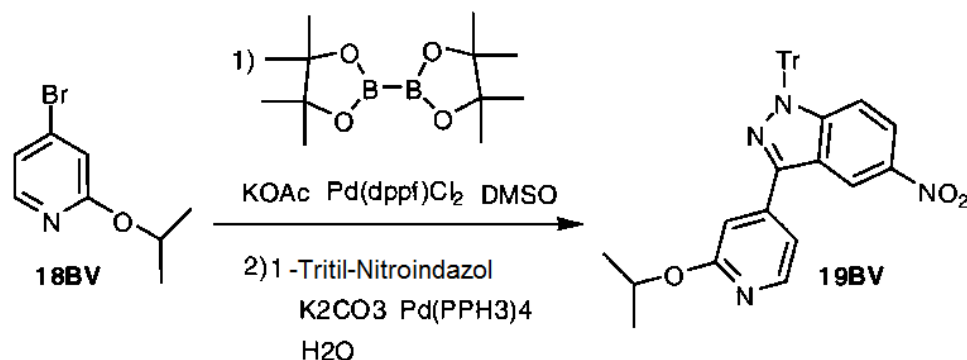
Etapa 1:**Preparación de 4-bromo-2-isopropoxi-piridina**

5

A la solución agitada de 4-bromo-2-fluoro-piridina **17BV** (4,12 g, 23,41^ommol) en 50 ml de IPA anhidro en un recipiente a presión de 150 ml se le añadieron 2,627 g (23,41^ommol) de *tert*-butóxido de potasio sólido en atmósfera de gas N₂ seco. El recipiente a presión se cerró herméticamente y se calentó a 80 °C durante 3 horas. El recipiente a presión se enfrió a 0 °C en baño de hielo antes de abrirse. El contenido del recipiente a presión se transfirió a 250 ml de RBF y se concentró a un volumen pequeño. La mezcla resultante se repartió entre EtOAc y H₂O. La fase orgánica se separó, se lavó con solución saturada de NaCl y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se evaporó y el aceite transparente resultante se purificó en un cartucho RediSep de 80 g eluyendo con hexanos/EtOAc 20:1 para proporcionar un aceite transparente **18BV** (4,2 g, 83 %).

10

15

Etapa 2**Preparación de 3-(2-isopropoxi-piridin-4-il)-5-nitro-1-tritil-1H-indazol**

20

A la solución agitada de 4,20 g (19,4^ommol) de 4-bromo-2-isopropoxi-piridin **18BV** en 150 ml de DMSO anhidro, se le añadieron 7,39 g (29,1^ommol) de bis(pinacolato)diboro, 5,704 g (58,2^ommol) de acetato de potasio y 1,584 g (1,94^ommol) de Pd(dppf)Cl₂ a t.a. en atmósfera de gas N₂ seco. La mezcla se desgasificó un par de veces con gas N₂ seco. La mezcla de color naranja oscuro se calentó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de color oscuro se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadieron 75 ml de H₂O seguidos de 9,396 g (19,4^ommol) de 1-tritil-5-nitroindazol y se añadieron 13,401 g (96,96^ommol) de carbonato de potasio y 2,246 g (1,94^ommoles) de PdTetraquis(trifenilfosfina) a t.a. en atmósfera de gas N₂ seco. La mezcla se desgasificó un par de veces con gas N₂ seco. La mezcla de color oscuro se calentó a 100 °C durante la noche. La mezcla se dejó enfriar a t.a. y se diluyó con una mezcla de H₂O/EtOAc 1:1. La mezcla diluida se filtró a través de la almohadilla de Celite y la almohadilla de Celite se lavó abundantemente con EtOAc. El contenido se transfirió a un embudo de decantación y se agitó bien. La fase orgánica se separó y se lavó un par de veces con solución saturada de NaCl, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a sequedad. La goma de color oscuro se purificó sobre un cartucho RediSep de 330 g eluyendo con hexanos, EtOAc al 5 %/hexano y EtOAc al 10 %/hexanos y proporcionó 3,24 g (31 %) de un sólido de color amarillo pálido **19BV**.

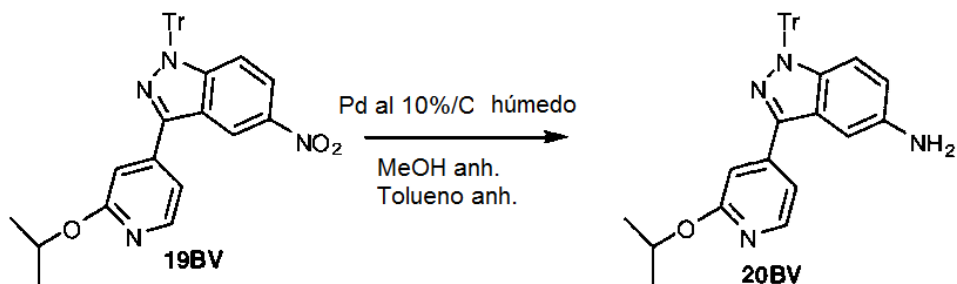
25

30

35

Etapa 3

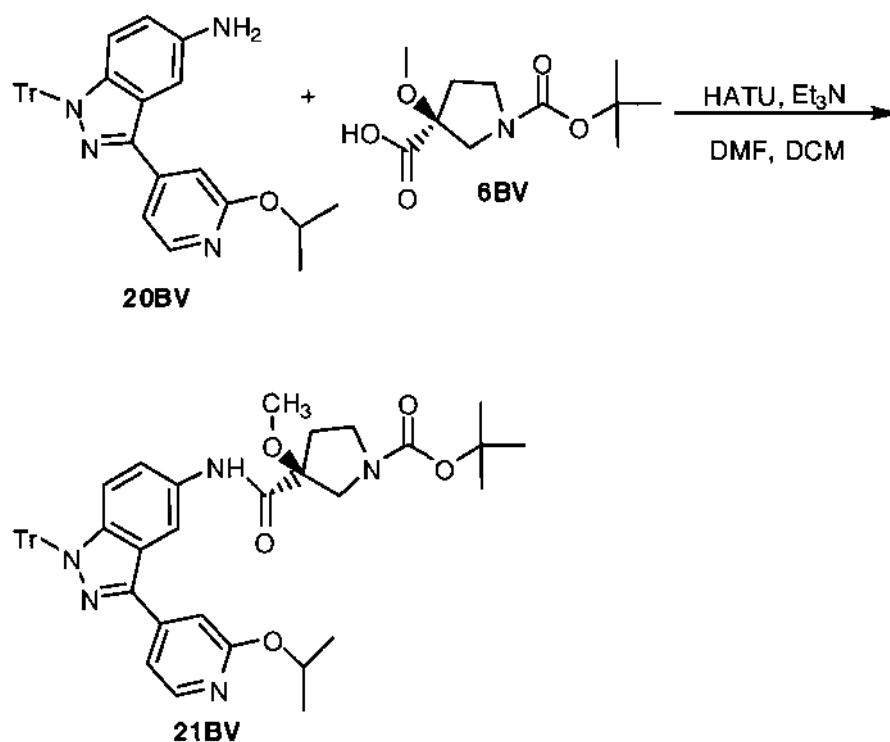
Preparación de 3-(2-isopropoxi-piridin-4-il)-1-tritil-1H-indazol-5-ilamina



5

El compuesto **20BV** se preparó, con un rendimiento bruto del 100 %, utilizando esencialmente el mismo procedimiento que en el Ejemplo 13, Etapa 3, excepto por la utilización de **19BV** en lugar de **4BV**.

10 Etapa 4:

Preparación de éster *tert*-butilico del ácido 3-[3-(2-isopropoxi-piridin-4-il)-1-tritil-1H-indazol-5-ilcarbamoyl]-3-metoxi-pirrolidin-1-carboxílico

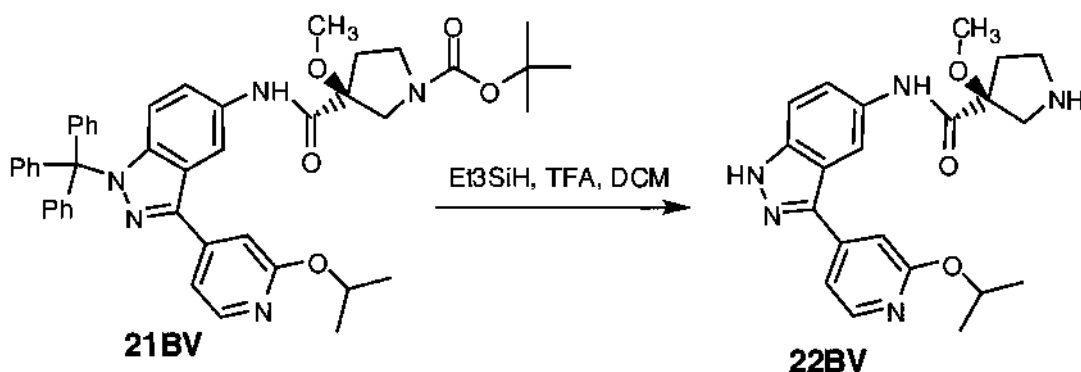
15

El compuesto **21BV** se preparó utilizando esencialmente el mismo procedimiento que en el Ejemplo 13, Etapa 4, partiendo de **20BV** en lugar de **5BV**.

20

Etapa 5

Preparación de [3-(2-isopropoxi-piridin-4-il)-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 3-metoxi-pirrolidin-3-carboxílico

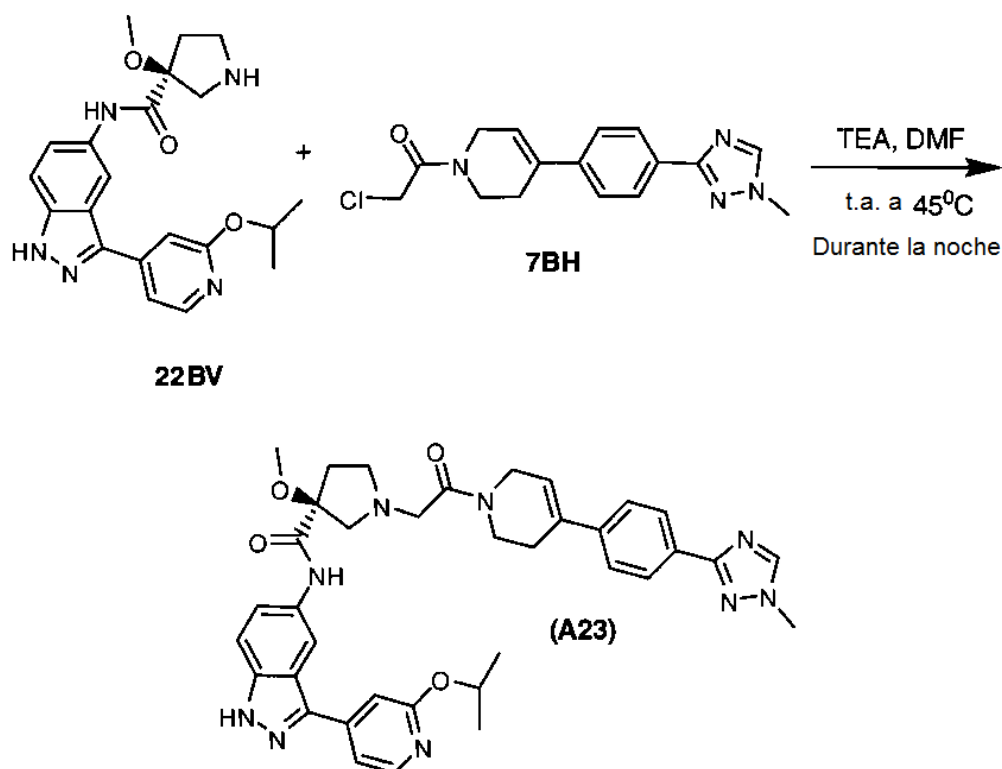


5

El compuesto **22BV** se preparó utilizando esencialmente el mismo procedimiento que en el Ejemplo 13, Etapa 5, utilizando **21BV** en lugar de **7BV**.

10 Etapa 6:

Preparación de [3-(2-isopropoxi-piridin-4-il)-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 3-metoxi-1-(2-(4-[4-(1-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-2-oxo-etil)-pirrolidin-3-carboxílico



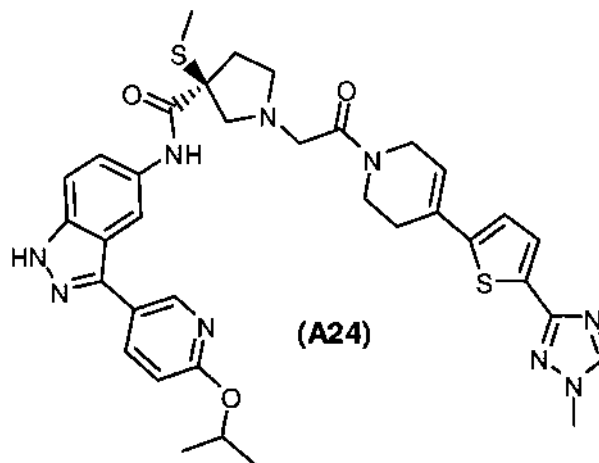
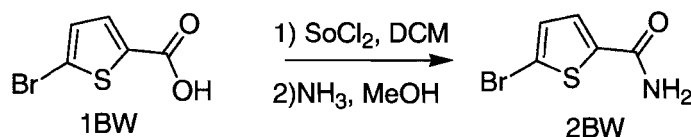
15

Una mezcla del compuesto **22BV** (40 mg, 0,10^ommol), el compuesto **7BH** (41,6 mg, 0,13^ommol) y trietilamina (0,1 ml) en DMF (3 ml) se calentó a 45 °C con agitación durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto en bruto resultante se purificó en columna de gel de sílice eluyendo con NH₃ 2N/MeOH al 2 % y al 4 % en CH₂Cl₂ para aislar un sólido de color amarillo **23BV** (35,0 mg, 52 %). CLEM M+1 = 676, tiempo de retención = 2,45 min. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 10,42 (a, 1H), 9,41 y 9,34 (s, s, 1H), 8,43 (dd, 1H, J = 10,7 Hz y 1,2 Hz), 8,25 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 8,07 (s, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,74 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,44 (m, 3H), 7,29 (a, 1H), 6,20 y 6,11 (t, t, 1H, J = 2,5 Hz), 5,37 (m, 1H), 4,27 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,80-3,98 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,53 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 3,49 (a, 1H), 3,47 y 3,46 (s, s, 3H), 3,28 (d, 1H, J = 10 Hz), 3,02 (m, 2H), 2,88 (m, 1H), 2,64 (m, 2H), 2,47 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 1,40 (d, 6H, J = 6,1 Hz).

25

Ejemplo 16**Síntesis de [3-(6-isopropoxi-piridin-3-il)-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 3-metilsulfanil-1-(2-{4-[5-(1-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-tiofen-2-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il}-2-oxo-etil)-pirrolidin-3-carboxílico**

5

**Síntesis de 2-cloro-1-{4-[5-(1-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-tiofen-2-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il}-etanona**10 **Etapa 1:****Preparación de la amida del ácido 5-bromo-tiofeno-2-carboxílico**

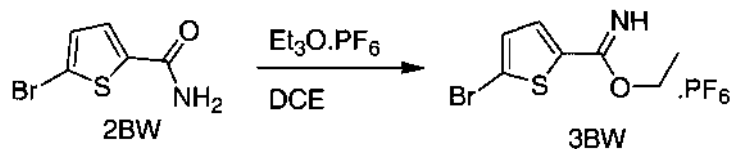
15

Se suspendió ácido 5-bromo-tiofeno-2-carboxílico (**1BW**) (6 g) en diclorometano (30 ml) y cloruro de tionilo (30 ml). La solución resultante se dejó calentar a reflujo durante toda la noche a 80 °C. El disolvente se eliminó a presión reducida y el precipitado se disolvió en diclorometano, que se añadió gota a gota a la solución enfriada de amoníaco en metanol (100 ml), la reacción se controló mediante TLC y CL-EM. El disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar la amida del ácido 5-bromo-tiofeno-2-carboxílico (**2BW**).

20

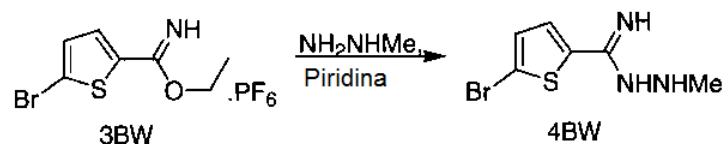
Etapa 2:**Preparación de éster etílico del ácido 5-bromo-tiofeno-2-carboximídico**

25



La amida del ácido 5-bromo-tiofeno-2-carboxílico (**2BW**) (7 g, 34,1^ommoles) se disolvió en dicloroetano (170 ml). Se añadió hexafluorofosfato de trietiloxonio (10,16 g, 40,97^ommol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1 hora a 90 °C. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se llevó directamente a la siguiente etapa.

30

Etapa 3:**Preparación de 5-bromo-tiofeno-2-carboximídico-N'-metil-hidrazida**

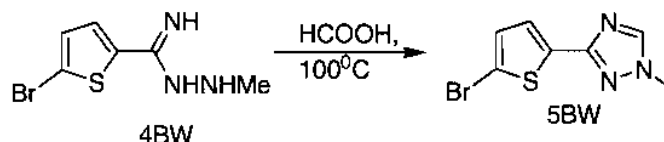
5

El éster etílico del ácido 5-bromo-tiofeno-2-carboximídico (**3BW**) (13 g, 34,3^ommoles) se disolvió en piridina (100 ml). Se añadió metilhidrazina (2,7, 51,45^ommol) con agitación y la mezcla resultante se dejó en agitación durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió éter, la mezcla se filtró, se lavó con éter tres veces y se secó para proporcionar el compuesto del título (**4BW**) (13 g).

10

Etapa 4:**Preparación de 3-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-metil-1H-[1,2,4]triazol**

15

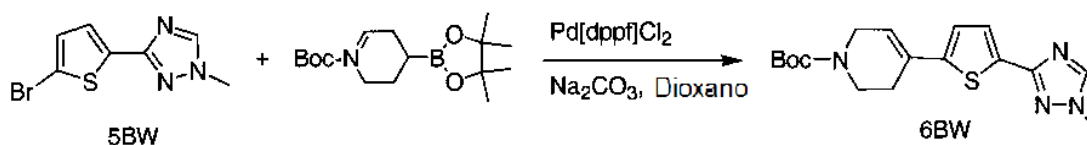


Una mezcla del compuesto 5-bromo-tiofeno-2-carboximídico-N'-metil-hidrazida (**4BW**) (13 g) en ácido fórmico (100 ml) se calentó a reflujo durante la noche y se concentró. El residuo se trató con NaHCO₃ saturado y se extrajo con EtOAc tres veces. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄. Después de la concentración, el compuesto **5BW** se purificó mediante columna utilizando EtOAc al 80 %/hexano para proporcionar un sólido de color amarillo claro.

20

Etapa 5:**Preparación de éster *tert*-butílico del ácido 4-[5-(1-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-tiofen-2-il]-3,6-dihidro-2H-1-piridin-1-carboxílico**

25



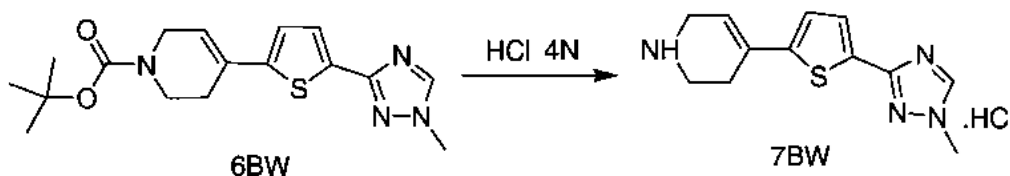
30

A un matraz grande a presión se le cargaron el compuesto 3-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-metil-1H-[1,2,4]triazol (3,1 g, 12,8^ommoles) (**5BW**), éster *tert*-butílico del ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (3,6 g, 11,65^ommoles), [1,1'-bis(difenilfosino)ferroceno]dicloro-paladio (II), complejo con diclorometano (1:1) (0,475 g, 0,89^ommol), Na₂CO₃ (8,5 ml) y dioxano (40 ml). La mezcla se desgasificó brevemente con Ar durante -0,5 minutos, se tapó y se agitó a 80 °C durante la noche. Después de que se enfriara, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y salmuera. La capa orgánica se aisló y se secó con MgSO₄. Después de la concentración, el residuo se purificó sobre gel de sílice. La elución con EtOAc (100 %) proporcionó el producto deseado (**6BW**) (3,5 g).

35

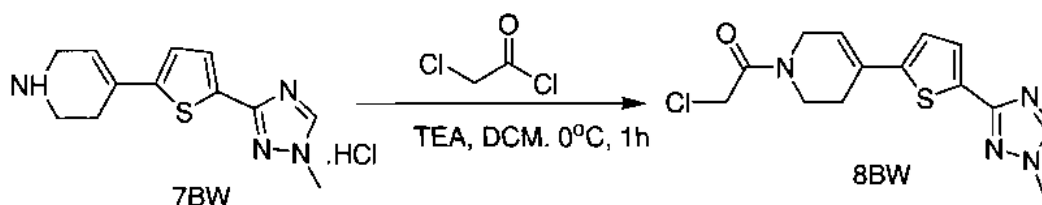
Etapa 6:**Preparación de clorhidrato de 4-[5-(1-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-tiofen-2-il]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina**

40



El grupo Boc de **6BW** puede eliminarse tratando el compuesto éster *tert*-butílico del ácido 4-[5-(1-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-tiofen-2-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico con HCl 4N en dioxano a temperatura ambiente durante dos horas. La eliminación del disolvente al vacío seguida del lavado con éter proporcionó el compuesto deseado (**7BW**).

5

Etapa 7:**Preparación de 2-cloro-1-{4-[5-(1-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-tiofen-2-il]-3,6-dihidro-piridin-2H-1-il}-etanona**

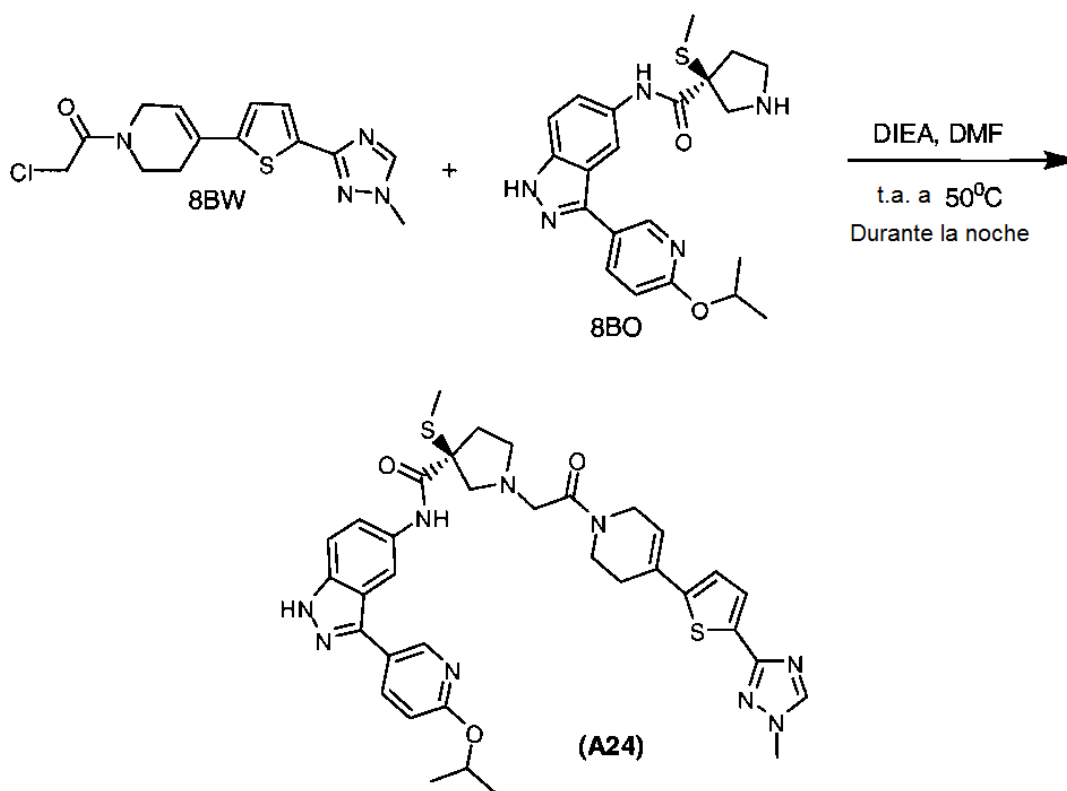
10

A una solución fría (0 °C) de 4-[5-(1-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-tiofen-2-il]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina (**7BW**) (1,5 g, 4,72 mmol) en diclorometano (50 ml) se le añadió TEA (4,5 ml, 28,32 mmol) gota a gota. Después de agitar a 0 °C durante 10 min, se añadió cloruro de cloroacetilo (1,12 ml, 14,2°mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h y se inactivó con agua (15,6 ml). La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (200 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO₄. La mezcla de reacción se concentró a ~50 ml, se añadió éter y el sólido se separó por filtración para obtener el producto deseado (**8BW**).

15

Etapa 8:

20

Síntesis de [3-(6-isopropoxi-piridin-3-il)-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 3-metoxi-1-(2-{4-[4-(1-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il}-2-oxo-etil)-pirrolidin-3-carboxílico

25

Una mezcla de 2-cloro-1-{4-[5-(1-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-tiofen-2-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il}-etanona (**8BW**) (0,522 g, 0,863 mmol), [3-(6-isopropoxi-piridin-3-il)-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 3-metilsulfanil-pirrolidin-3-carboxílico (**8BO**) (0,463 g, 0,95°mmol) y DIEA (0,9 ml, 5,2°mmol) en DMF (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La DMF se eliminó a presión reducida. La mezcla de reacción en bruto se precipitó en 30 ml de agua helada, se filtró, se secó y se purificó mediante cromatografía en columna utilizando MeOH al 10 %/EtOAc para

30

- 5 obtener el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo **A24** (70 %). (CLEM M+1 = 698, tiempo de retención = 3,6 min). RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 8,67 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,64 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,52 (s, 1H), 7,49 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 7,40 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,02 (m, 1H), 6,18 (d, 1H, J = 18,8 Hz), 5,08 (m, 1H), 4,41 (d, 2H, J = 7,6 Hz), 4,34 (d, 1H, J = 6,4 Hz), 4,12 (s, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,76 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,76 (s, 1H), 2,58 (d, 2H, J = 20,4 Hz), 2,13 (s, 3H), 1,94 (t, 2H, J = 2,8 Hz), 1,39 (d, 6H, J = 4,8 Hz).

Ejemplos 17 a 25

- 10 Los compuestos A4, A6, A8, A10-A12, A18, A25 y A26 se prepararon siguiendo los procedimientos indicados en la Tabla 1 a continuación.

Tabla 1

Ej.	Compuesto preparado	Procedimiento Seguido
17	A4	Esencialmente el mismo procedimiento que en el Ejemplo 4 excepto por la sustitución de la hidrazina por hidroxietilhidrazina en la preparación de 4BL
18	A6	Esencialmente el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1 excepto por la sustitución de 11BP por 14BH
19	A8	Esencialmente el mismo procedimiento que en el Ejemplo 10 excepto por la sustitución de 8BO por 8BN en la preparación de 10BN
20	A10	Esencialmente el mismo procedimiento que en el Ejemplo 8 excepto por la sustitución de 8BO por 8BN en la preparación de 10BN
21	A11	Esencialmente el mismo procedimiento que en el Ejemplo 4 excepto por la sustitución de la hidroxietilhidrazina por metoxietilhidrazina
22	A12	Esencialmente el mismo procedimiento que en el Ejemplo 21 excepto por la sustitución de 8BO por 8BN en la preparación de 10BNs
23	A18	Esencialmente el mismo procedimiento que en el Ejemplo 7 utilizando 5-(4-bromo-fenil) 2H-[1,2,4]triazol-3-ilamina disponible comercialmente en lugar de 4BN.
24	A25	Esencialmente el mismo procedimiento que en el Ejemplo 14 excepto por la sustitución de 4BV por 11BV
25	A26	Esencialmente el mismo procedimiento que en el Ejemplo 14 excepto por la sustitución de 20BV por 11BV

- 15 La datos de la CLEM para los compuestos de la Tabla 1 se proporcionan en la Tabla 2 a continuación.

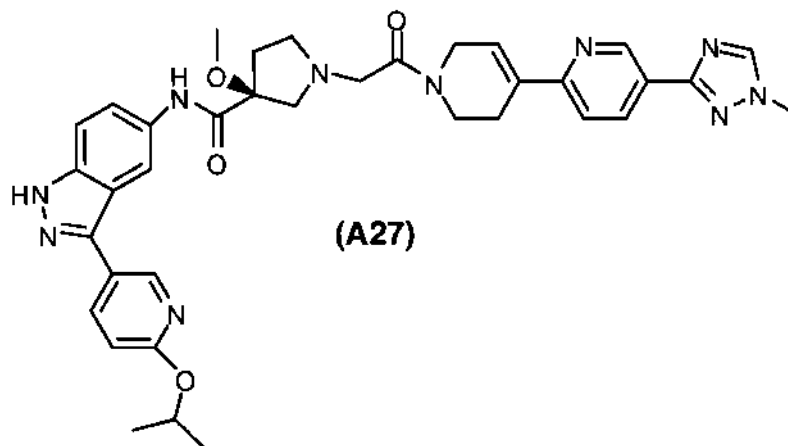
Tabla 2

Compuesto	Tiempo de retención de la CLEM (minutos)	CLEM M+1
A4	3,08	680
A6	3,36	692
A8	3,16	722
A10	3,41	750
A11	3,23	724
A12	3,19	740
A18	3,21	693
A25	2,24	664
A26	2,49	692

EJEMPLO 26

Preparación de (S)-N-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1H-indazol-5-il)-3-metoxi-1-(2-(4-(5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-piridin-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)pirrolidin-3-carboxamida:

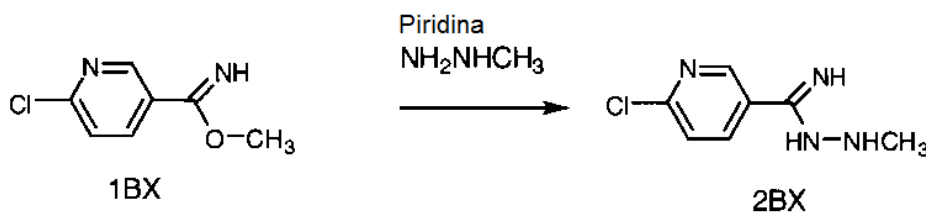
5

**Etapas 1: 6-cloronicotinimato de metilo (1BX)**

10

Se añadió metóxido de sodio (725 mg, 13,42 mmol) a una solución de 2-cloro-piridin-5-carbonitrilo (1,8 g, 13,04 mmol) en MeOH:dioxano (40 ml, 1:1) a 0 °C, después se agitó durante 30 minutos a 0 °C y 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con EtOAc (200 ml) y H₂O (100 ml), la capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se evaporó para proporcionar el compuesto del título **1BX** en forma de un sólido de color blanco (2,6 g, 100 %) EM (MH 171).

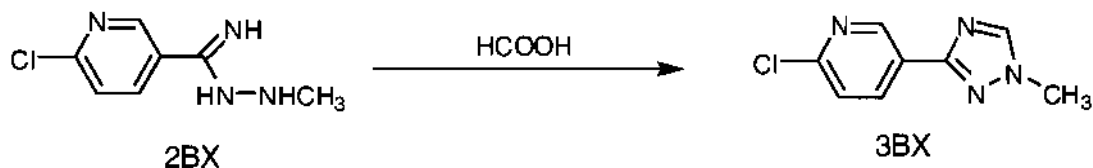
15

Etapas 2: 6-cloro-N'-metilnicotinimidohidrazida (2BX)

20

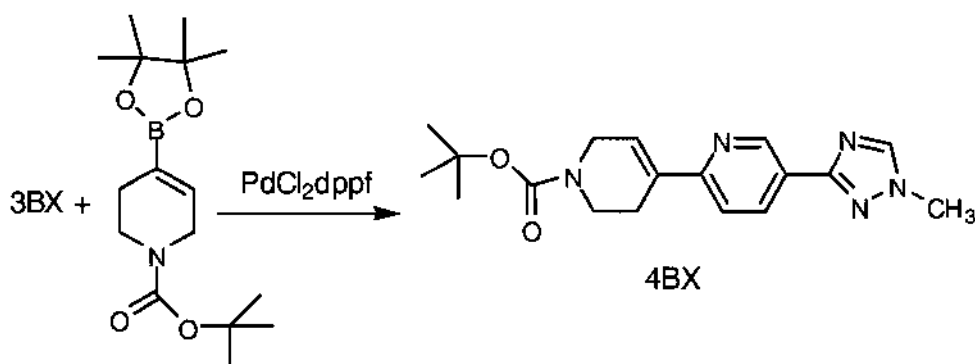
Se añadió metilhidrazina (750 mg, 16,30 mmol) a una solución de 6-cloronicotinimato de metilo (**1BX**) (2,6 g, 15,29 mmol) en piridina (10 ml) a temperatura ambiente, después se agitó durante 1 hora. El disolvente se evaporó y el sólido residual se trituró con éter frío (10 ml, 2 veces) proporcionando el producto del título **2BX** en forma de un polvo de color amarillo (2,4 g, 85 %) EM (MH, 185).

25

Etapa 3: 2-cloro-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridina (3BX)

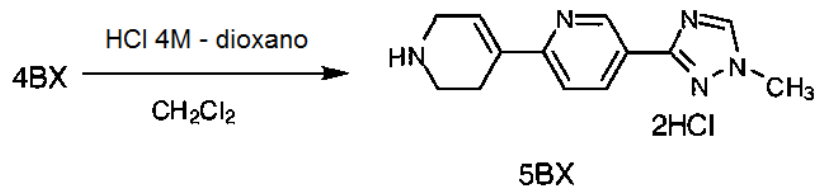
- 5 Una solución de 6-cloro-N'-metilnicotinimidohidrazida (**2BX**) (2,4 g, 13^ommol) en ácido fórmico (99 %, 10 ml) se agitó a temperatura de reflujo durante 1 hora. La reacción se enfrió y el disolvente se evaporó. El residuo se extrajo con EtOAc (100 ml) y NaHCO₃ acuoso (50 ml), la capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 10 %:CH₂Cl₂ proporcionando el producto del título en forma de un sólido (1,8 g, 72 %) EM (MH, 195).

10

Etapa 4: 4-(5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-5,6-dihidropiridin-1-(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (4BX)

- 15 Una mezcla de 2-cloro-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridina (**3BX**) (400 mg, 2,06 mmol); éster de pinacol del ácido N-*tert*-butoxicarbonil-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-bórico (1,4 g, 4,53 mmol); carbonato de cesio (2,3 g, 7,07 mmol) y PdCl₂dppf (100 mg) en dioxano/H₂O (v/v 10:1, 20 ml) se agitó a 100 °C durante 2 horas. La reacción se enfrió, se diluyó con CH₂Cl₂ (300 ml) y H₂O (100 ml), la capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se evaporó proporcionando un residuo que se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc proporcionando el producto del título **4BX** en forma de un sólido (400 mg, 57 %) EM (MH, 342).

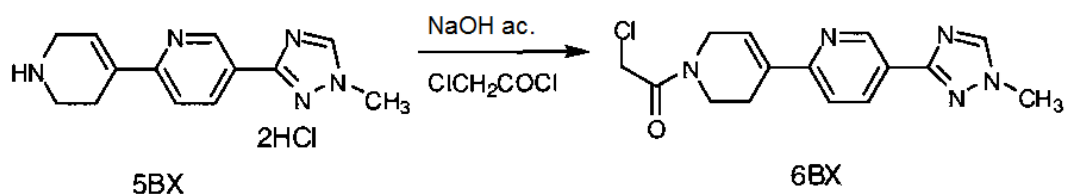
20

Etapa 5: diclorhidrato de 5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)piridina (5BX)

25

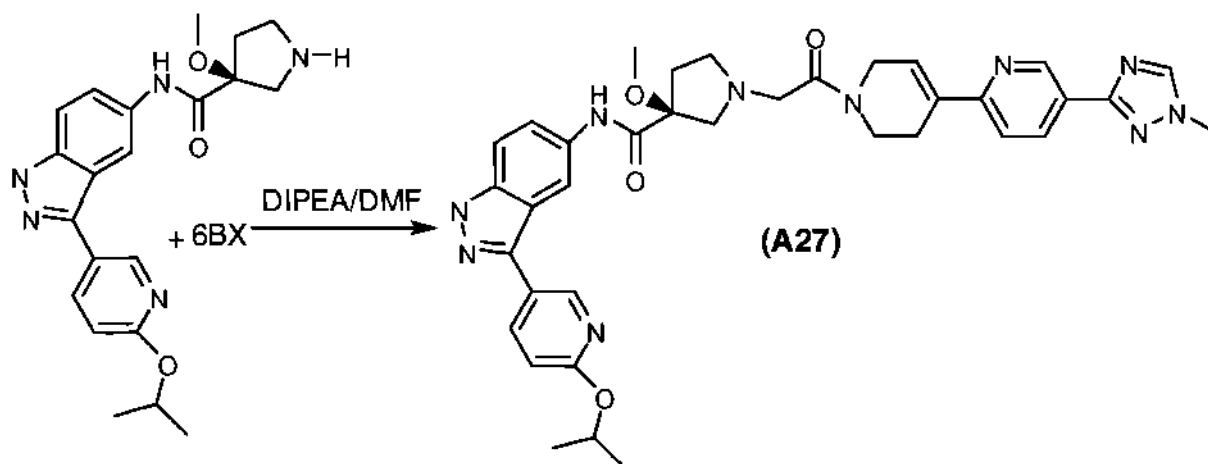
- Se añadió HCl 4M en dioxano (20 ml) a una solución de 4-(5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (**4BX**) (4 g, 11,67 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 3 horas y después el disolvente se evaporó proporcionando el producto del título en forma de un sólido de color blanco (3,8 g).

30

Etapa 6: 2-cloro-1-(4-(5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etanona (6BX)

Se añadieron NaOH 1N (50 ml, 50 mmol) y cloruro de cloroacetilo (3 ml, 37,7 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) gota a gota a una solución de diclorhidrato de 5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)piridina (**5BX**) (1 g, 3,60 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) a 0 °C, manteniendo el pH a >12. La mezcla se agitó durante 2 horas a 0 °C, después, la reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (200 ml) y H₂O (100 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con H₂O (50 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se evaporó proporcionando el producto del título en forma de un sólido de color blanco (1,1 g, 100 %) EM (MH, 318).

Etapa 7



10

Se añadió una solución de 2-cloro-1-(4-(5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etanona (**6BX**) (0,85 g, 2,68 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) a una solución del indazol (1 g, 2,53 mmol) en DMF (10 ml) a temperatura ambiente, después se agitaron a 50 °C durante 3 horas. La reacción se diluyó con EtOAc (300 ml) y H₂O (100 ml), después la capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 10 % v/v/CH₂Cl₂/NH₄OH proporcionando el producto **A27** en forma de un sólido de color blanco (1,3 g, 76 %) EM (MH, 677).

15

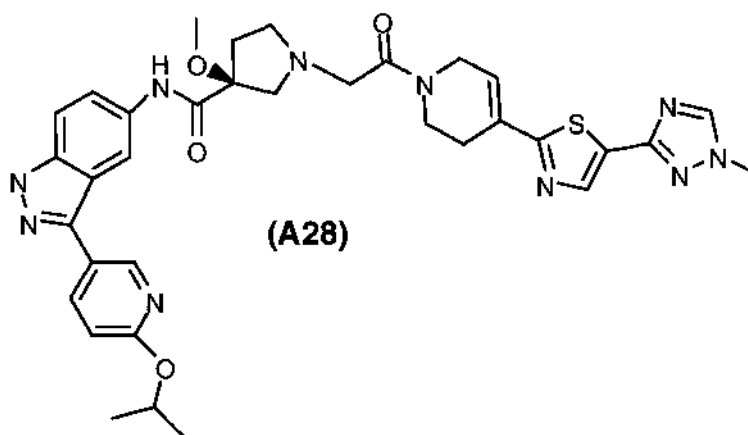
20

Tiempo de elución de CLEM = 2,61 minutos

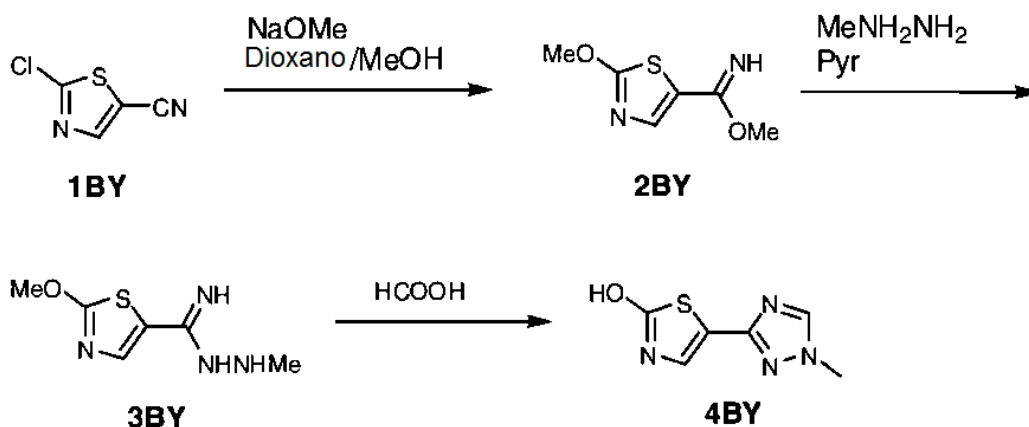
EJEMPLO 27

Preparación de (S)-N-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1H-indazol-5-il)-3-metoxi-1-(2-(4-(5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)pirrolidin-3-carboxamida:

25

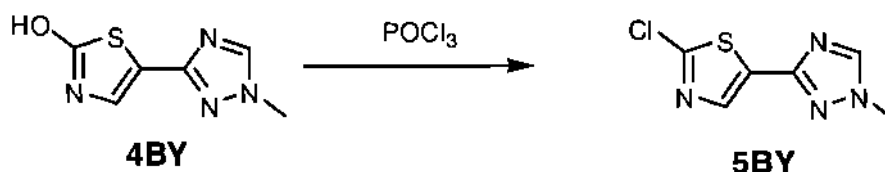


Etapa 1



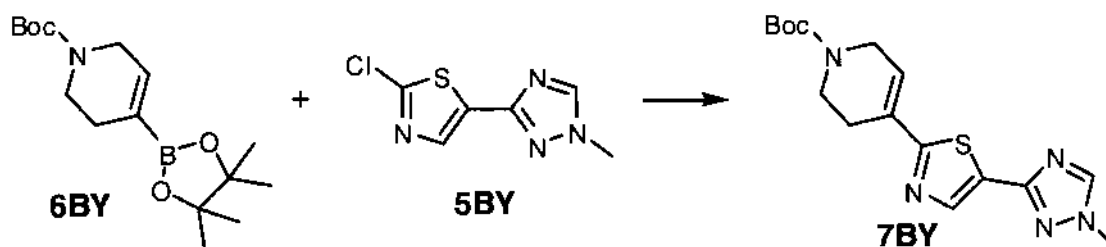
- 5 A una mezcla agitada de 2-clorotiazol-carbonitrilo (1 g, 6,92^ommol) en MeOH se le añadió NaOMe (745 mg, 13,8^ommol, 2 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min y se calentó a temperatura ambiente durante otros 15 min, se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar **2BY** en bruto (1,2 g) en forma de un aceite de color amarillo. A la solución agitada de **2BY** en bruto en piridina (1 ml) se le añadió metilhidrazina (363 μl, 6,9^ommol, 1 equiv.), La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 15 min y se inactivó con HCOOH (5 ml). Después, la mezcla resultante se transfirió a un tubo cerrado herméticamente y se agitó a 110 °C durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente, al que se le añadió agua. La mezcla resultante se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó y se concentró para proporcionar un sólido de color amarillo, que se filtró y se lavó con CH₂Cl₂. El sólido de color amarillo (375 mg) resultante es el producto deseado **4BY**. El filtrado se concentró y pudo purificarse adicionalmente en columna para proporcionar más producto.

Etapa 2



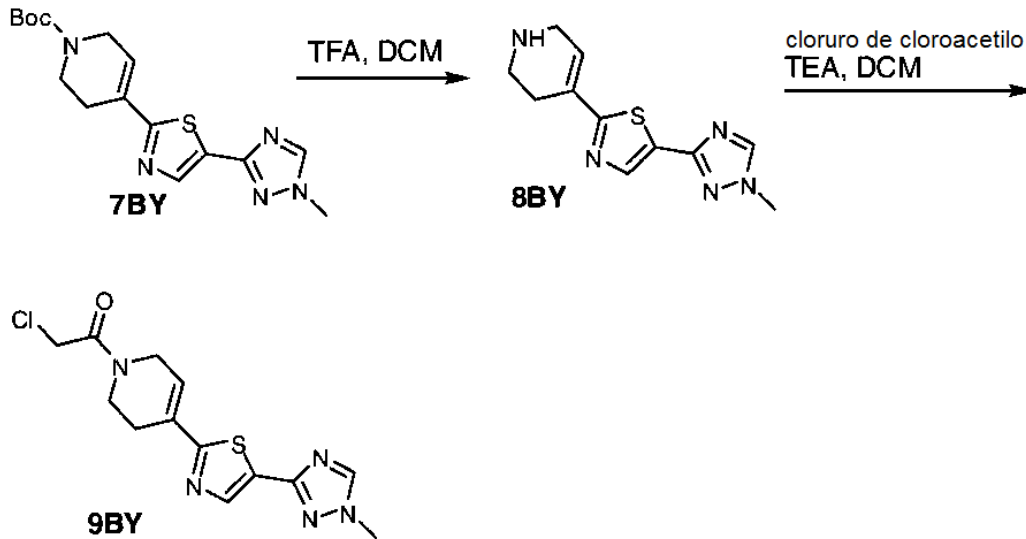
- 20 Una mezcla de **4BY** (130 mg) en POCl₃ se agitó en atmósfera de N₂ a 120 °C durante 2 días. La mezcla heterogénea inicial se convirtió en una solución de color marrón más transparente, que se concentró y se purificó sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH, 50/1) para proporcionar **5BY** (143 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa 3



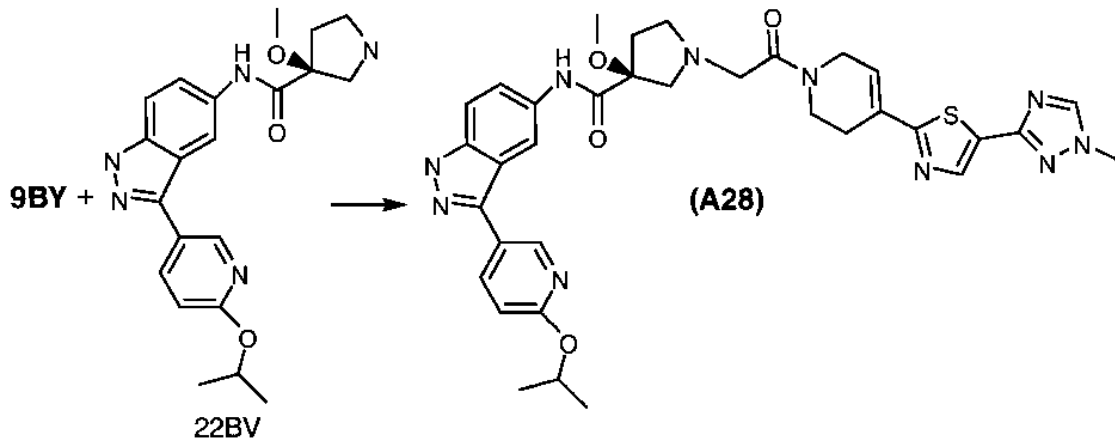
- 30 Una mezcla de **5BY** (118 mg, 0,59^ommol), **6BY** (274 mg, 0,89^ommol, 1,5 equiv.), Na₂CO₃ 2M (590 μl, 1,18^ommol, 2 equiv.) y Pd(PPh₃)₄ (34 mg, 0,05 equiv.) en benceno/MeOH (5 ml, 4/1) se desgasificó y se agitó en atmósfera de N₂ a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH, 30/1) para proporcionar **7BY** (150 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa 4



- 5 Una mezcla de **7BY** (150 mg, 0,43^ommol) y TFA (1,5 ml) se agitó a t.a. durante 1 h y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH, 15/1) proporcionó el compuesto **8BY** (98 mg). A una mezcla agitada de **8BY** (98 mg, 0,4^ommol) y trietilamina (335 μ L, 2,4^ommol, 6 equiv.) en CH₂Cl₂/MeOH (6 ml, 2/1) a 0 °C se le añadió cloruro de cloroacetilo (126 μ l, 1,6^ommol, 4 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH, 25/1) proporcionó el compuesto **9BY** (103 mg) en forma de un sólido de color blanco.
- 10

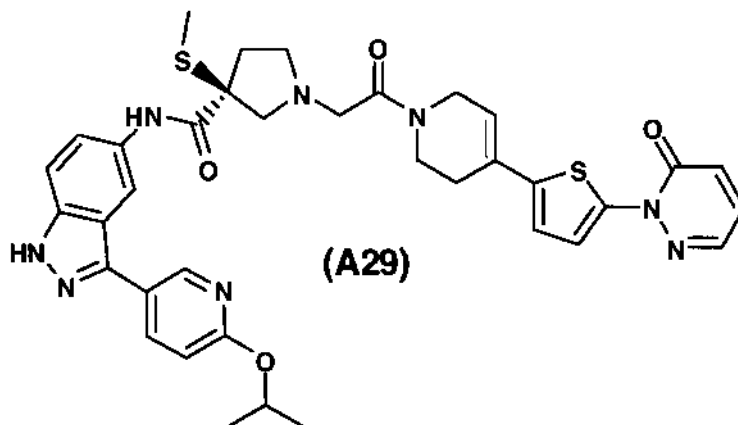
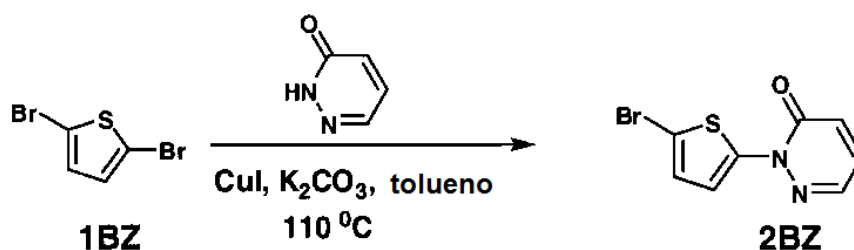
Etapa 5



- 15 El Compuesto **9BY** se sustituyó por el compuesto **7BH** en el Ejemplo 15, Etapa 6, para obtener **A28**. CLEM: MH = 683,4, tiempo de retención = 2,77 minutos.

EJEMPLO 28**Preparación de (S)-N-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1H-indazol-5-il)-3-(metiltio)-1-(2-oxo-2-(4-(5-(6-oxopiridazin-1(6H)-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etil)pirrolidin-3-carboxamida) (A29)**

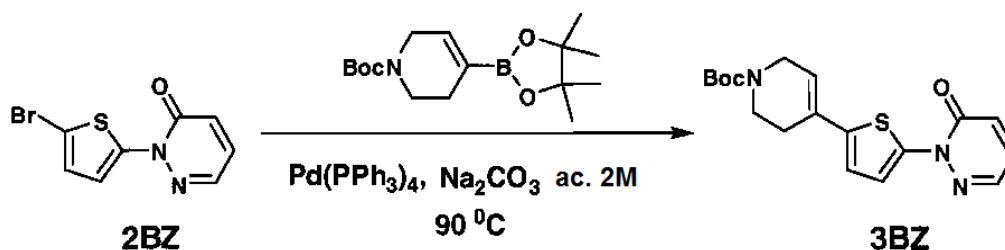
5

**Etapa 1: Preparación de 2-(5-bromotiofen-2-il)piridazin-3(2H)-ona**

10

Una mezcla de 2,5-dibromotiofeno (1,5 g, 6,2^ommol), piridazin-3(2H)-ona (0,4 g, 4,1^ommol), yoduro de cobre(I) (0,24 g, 1,2^ommol), carbonato de potasio (1,7 g, 12,4^ommol), trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,2 ml, 1,2^ommol) y tolueno (15 ml) se desgasificó durante 15 minutos y después se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 110 °C durante 18 horas. Se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con agua (100 ml, 2 veces). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el producto deseado **2BZ** (0,9 g, 90 %). El residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 80 %/hexano para proporcionar el producto deseado **2BZ** (0,7 g, 67 %).

15

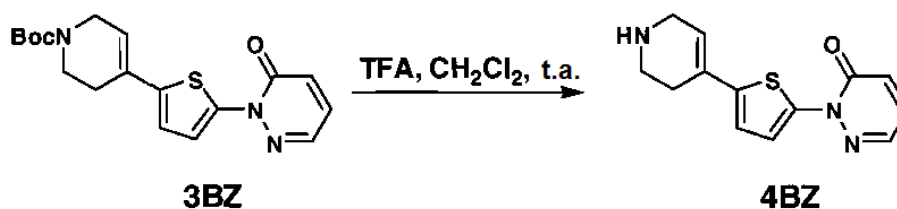
Etapa 2: Preparación de 4-(5-(6-oxopiridazin-1(6H)-il)tiofen-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo

25

Una mezcla del Compuesto **2BZ** (0,7 g, 2,7^ommol), éster *tert*-butílico del ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (0,84 g, 2,7^ommol), solución acuosa de carbonato de sodio 2M (6,8 ml, 13,6^ommol), Pd(PPh₃)₄ (0,31 g, 0,27^ommol) y tolueno/etanol 1/1 (20 ml) se desgasificó durante 15 minutos. Luego se calentó a 90 °C durante la noche. Se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (200 ml). La capa orgánica se lavó con agua (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 60 %/hexano para proporcionar el deseado producto **3BZ** (0,63 g, 65 %).

30

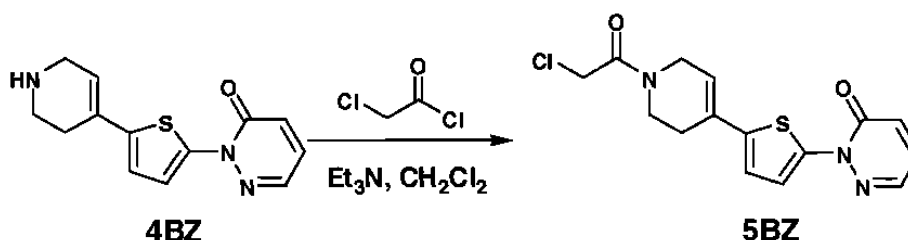
Etapa 4: Preparación de 2-(5-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)tiofen-2-il)piridazin-3(2H)-ona



- 5 Una mezcla del Compuesto **3BZ** (0,63 g, 1,75^ommol), CH₂Cl₂ (20 ml) y TFA (23 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se concentró y se purificó sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 5 % (NH₃)/CH₂Cl₂ para proporcionar el producto deseado **4BZ** (0,4 g, 89 %).

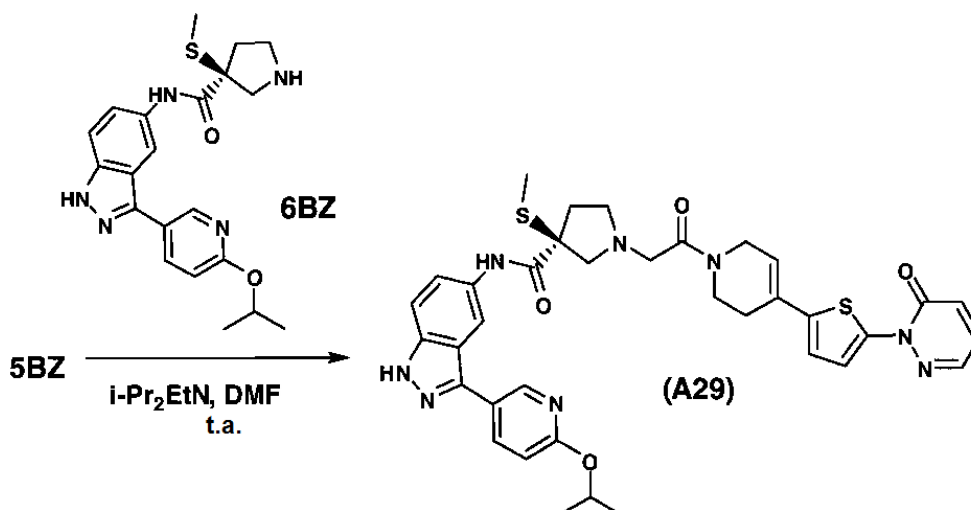
Etapa 5: Preparación de 2-(5-(1-(2-cloroacetyl)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)tiofen-2-il)piridazin-3(2H)-ona

10



- 15 A una mezcla del Compuesto **4BZ** (0,62 g, 2,39^ommol), CH₂Cl₂ (10 ml), MeOH (3 ml) y trietilamina (0,67 ml, 4,78^ommol) a -78 °C se le añadió cloruro de cloroacetilo (0,19 ml, 2,39^ommol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 10 minutos y después se calentó a 0 °C y se agitó durante 1 hora. Se diluyó con CH₂Cl₂ (100 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (100ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se recogió en CH₂Cl₂ y se añadió éter. El sólido resultante se filtró y se lavó con éter y se secó para proporcionar el producto deseado **5BZ** (0,56 g, 70 %).

20 Etapa 6



- 25 Una mezcla del Compuesto **5BZ** (0,04 g, 0,12^ommol), el compuesto **6BZ** (0,05 g, 0,12^ommol), DMF (2 ml) y N,N-diisopropiletilamina (0,042 ml, 0,24^ommol) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con agua (100 ml, 2 veces). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 3 % (NH₃)/CH₂Cl₂ para proporcionar el producto deseado **A29** (0,083 g, 97 %).

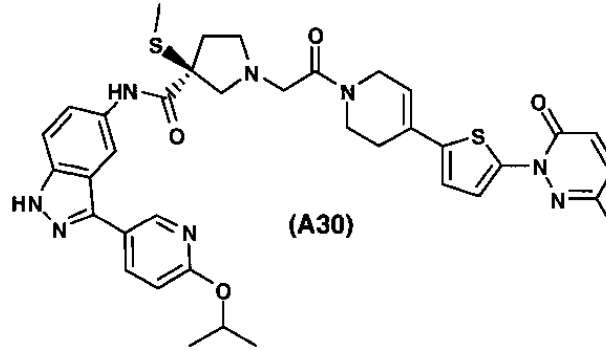
CLEM: MH = 711, Tiempo de retención = 3,26 minutos.

30

EJEMPLO 29

Preparación de (S)-N-(3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1H-indazol-5-il)-1-(2-(4-(5-(3-metil-6-oxopiridazin-1(6H)-il)tiofen-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-3-(metiltio)pirrolidin-3-carboxamida (A30)

5

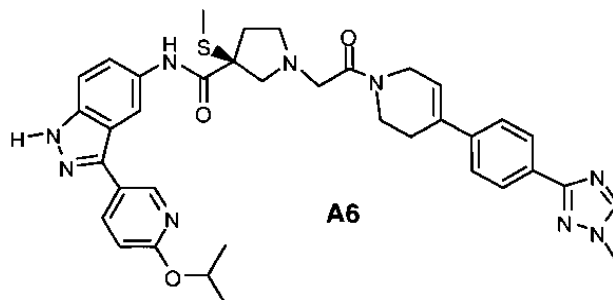
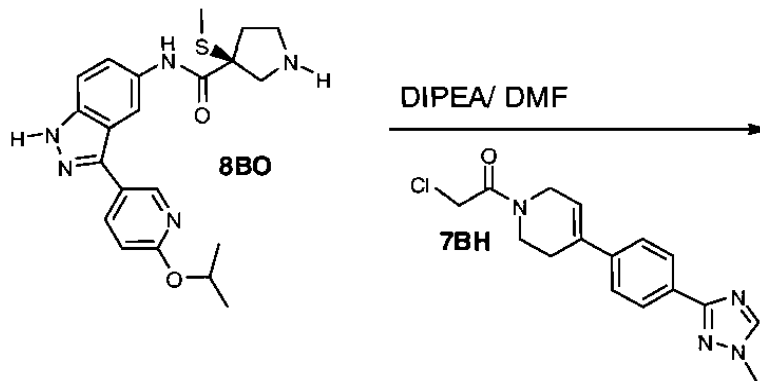
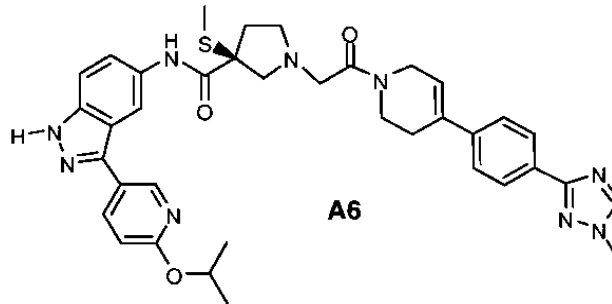


El Compuesto **A30** se preparó utilizando un procedimiento similar al del Ejemplo 28, excepto por que se utilizó 6-metilpiridazin-3(2H)-ona en lugar de piridazin-3(2H)-ona en la Etapa 1.

10

CLEM: MH = 725, Tiempo de retención = 3,21 minutos.

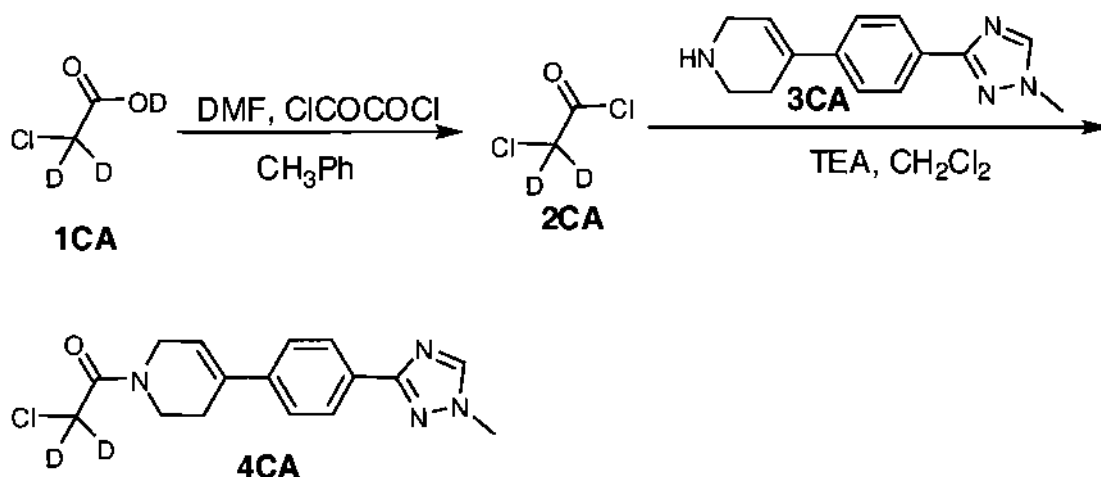
EJEMPLO 30



15

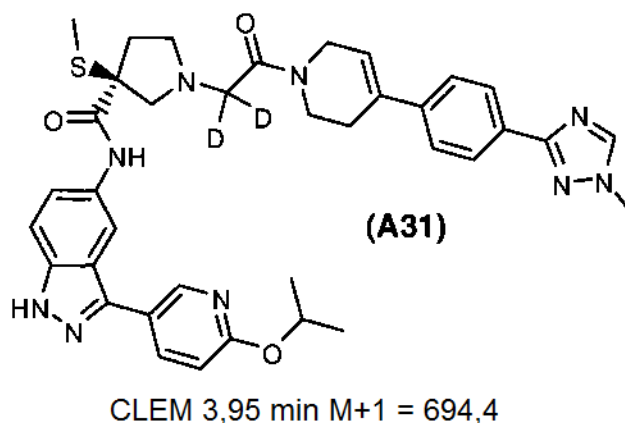
El Compuesto **8BO** (4,25 g, 10,33 $^{\circ}$ mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (40 ml) a temperatura ambiente. Se añadió diisopropiletilamina (5,1 ml, 30,99 $^{\circ}$ mmol) seguida del Compuesto **7BH** (3,27 g, 10,33 $^{\circ}$ mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió salmuera a la mezcla de reacción que después se extrajo con acetato de etilo (100 ml, 3 veces). Los extractos de acetato de etilo se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron para obtener el producto del título en bruto. El producto en bruto se sometió a cromatografía para obtener 4,95 g (69 %) del producto del título (**A6**) (NH₃ 2N en MeOH al 10 %:CH₂Cl₂).

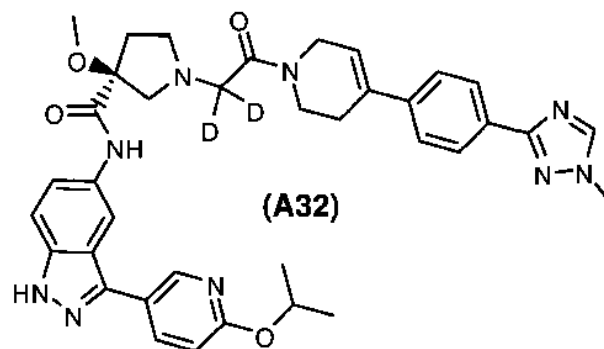
EJEMPLO 31



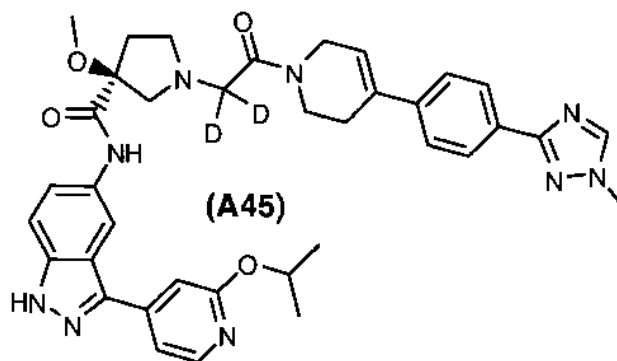
A una solución de CH₃Ph (3 ml) de **1CA** (140 mg, 1,4 $^{\circ}$ mmol) se le añadió una gota de DMF seguida de la adición de cloruro de oxalilo (0,14 ml, 1,6 $^{\circ}$ mmol) a t.a. Después de 30 minutos, la solución transparente resultante se añadió a una solución de CH₂Cl₂ de **3CA** (240 mg, 1 $^{\circ}$ mmol) y trietilamina (0,5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se inactivó con NaHCO₃ saturado, se extrajo con CH₂Cl₂ se concentró para obtener un sólido de color blanquecino en forma de **4CA** en bruto (312 mg) que se utilizó directamente en la siguiente reacción. En **1CA**, **2CA** y **4CA** "D" representa deuterio.

20 Los Compuestos **A31** y **A32**, se prepararon mediante un método similar al método para preparar el Compuesto **A1** y **A6** sustituyendo **4CA** por **7BH**. Los compuestos **A45** y **A48** se prepararon mediante un método similar al método para preparar **A23** y **A25** sustituyendo **4CA** por **7BH**. En **A31**, **A32**, **A45** y **A48** "D" representa deuterio.

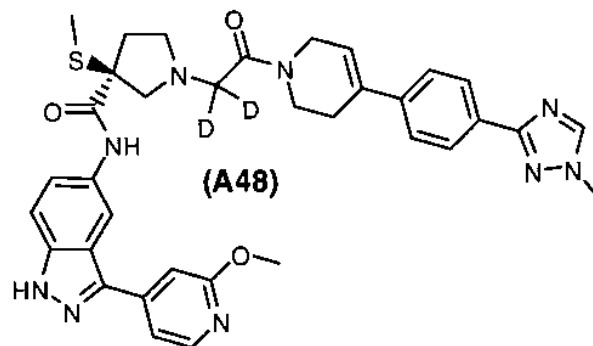




CLEM 4,24 min M+1 = 678,4



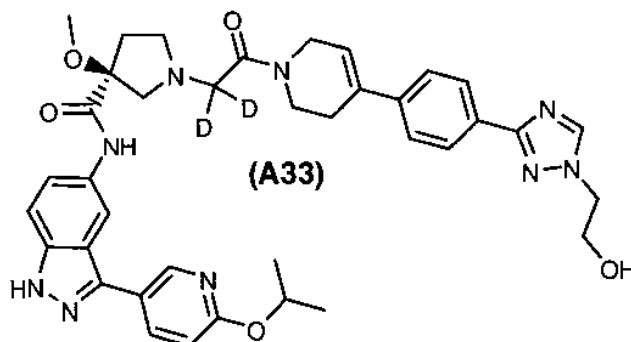
CLEM 3,94 min M+1 = 674

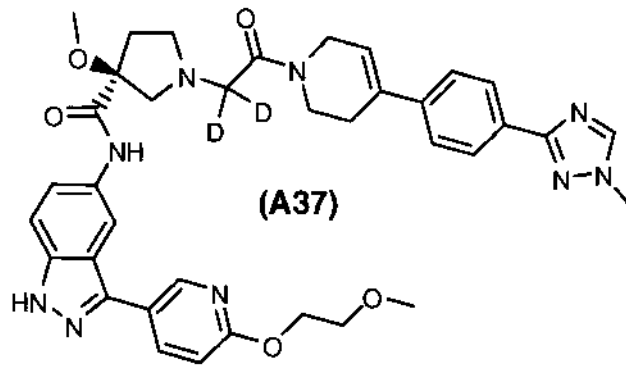
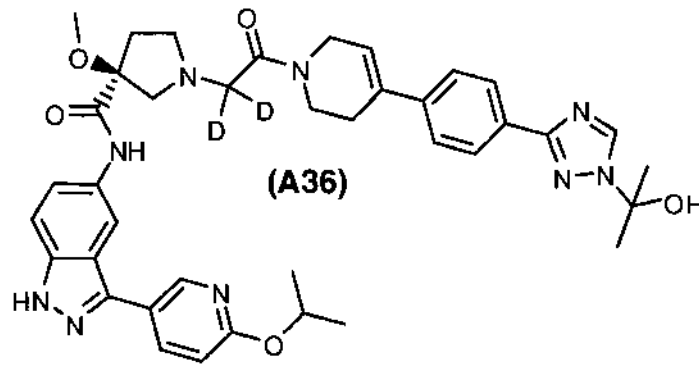
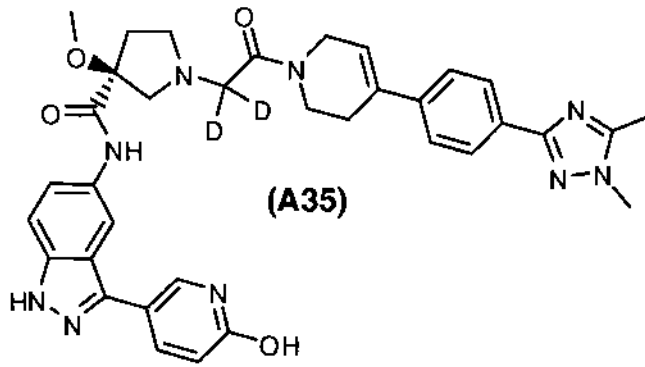
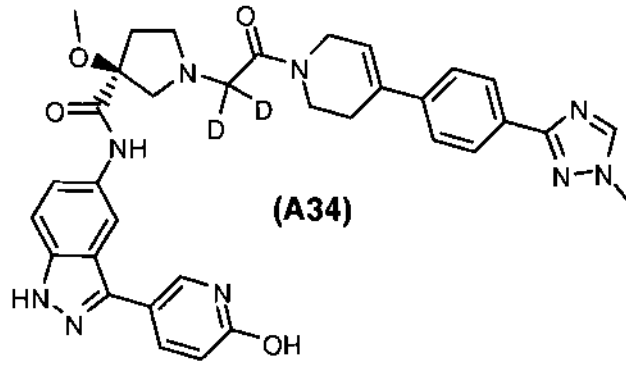


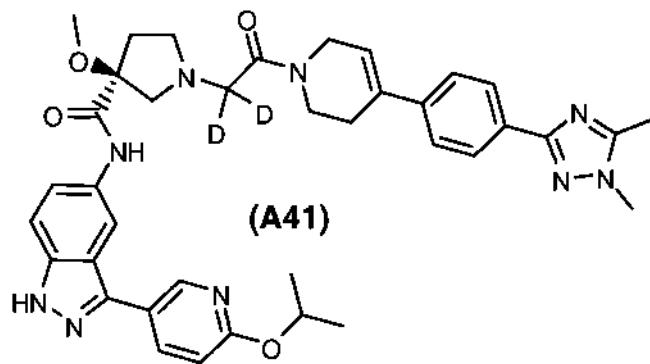
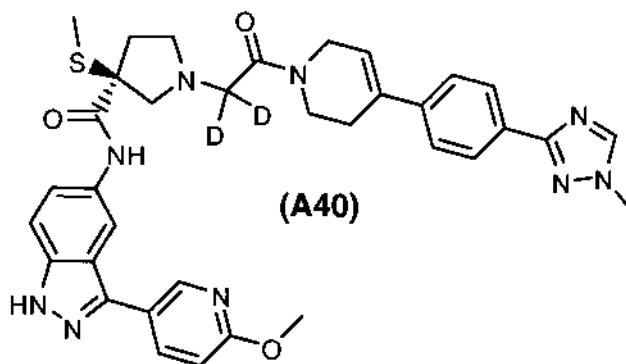
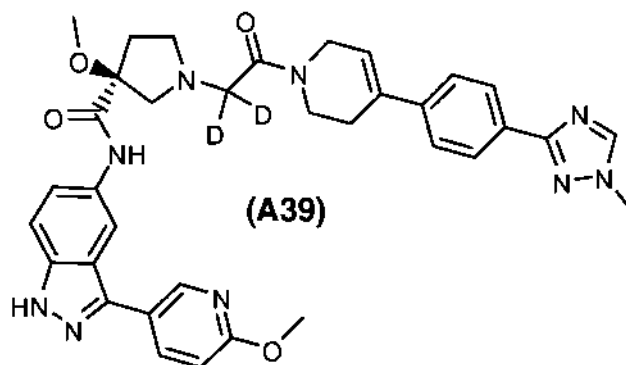
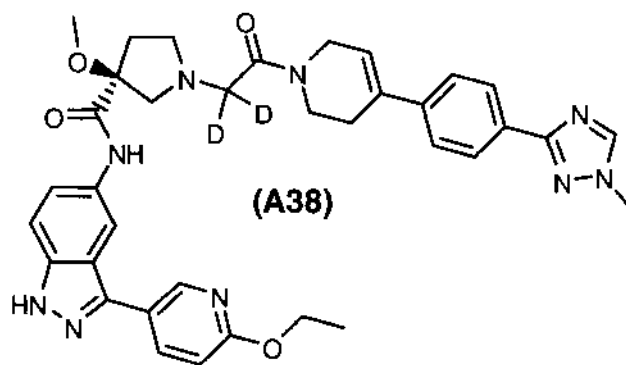
CLEM 3,61 min M+1 = 664

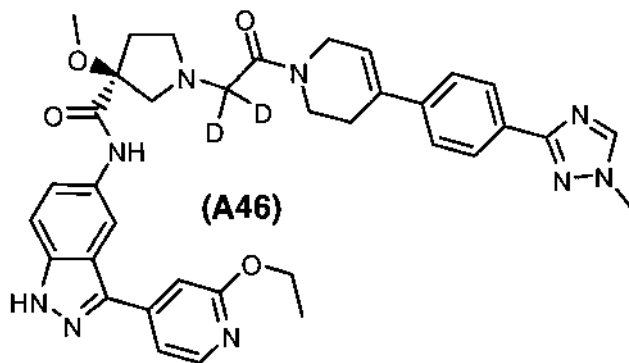
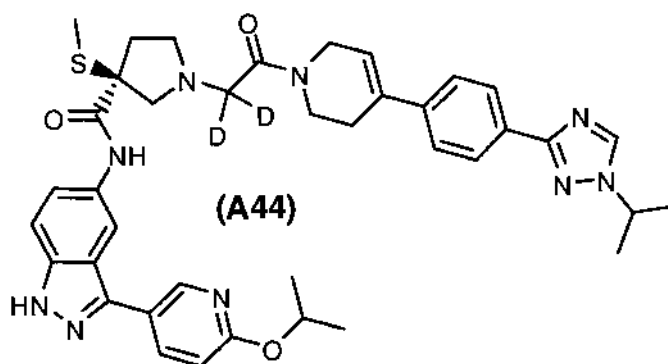
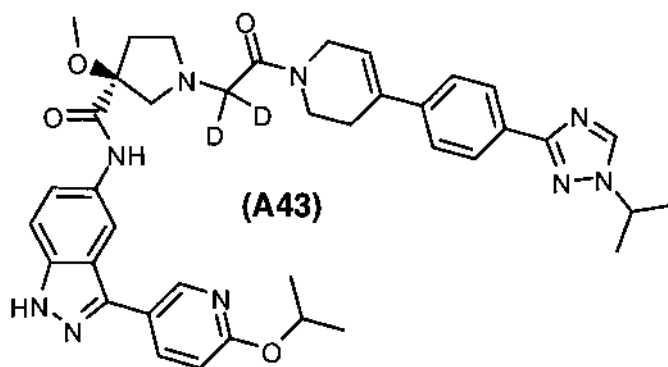
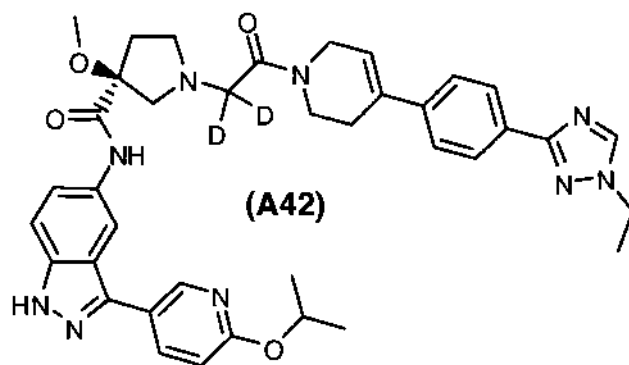
5 EJEMPLO 32

Si se fuera a seguir un procedimiento similar al procedimiento del Ejemplo 31, se obtendrían los Compuestos **A33** a **A44**, **A46** y **A47** a continuación. En **A33** a **A44**, **A46** y **A47** "D" representa deuterio.

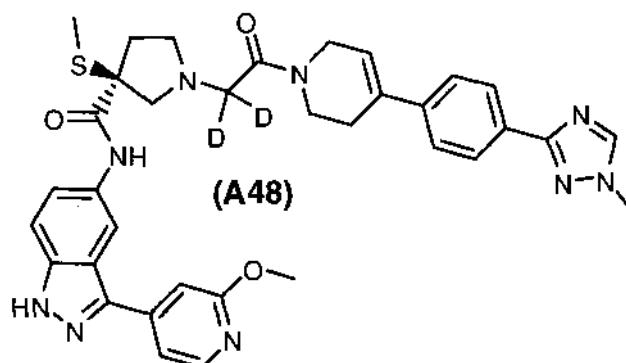
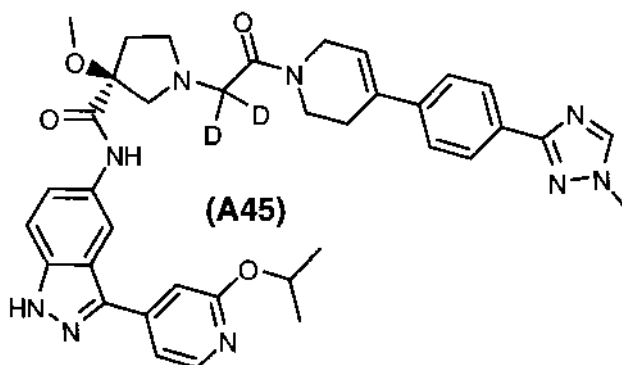
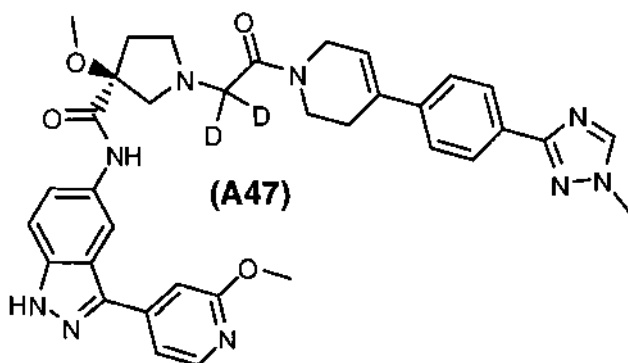








y



y

5 En A33 a A44, A46 y A47 "D" representa deuterio.

ENSAYOS

Ensayo de ERK2 acoplada

10

La actividad de los compuestos contra la ERK2 inactiva puede ensayarse en un ensayo IMAP de MEK1/ERK2 IMAP acopladas como se indica a continuación: Los compuestos pueden diluirse 25 veces la concentración de ensayo final en DMSO al 100 %. Pueden añadirse 14 μ l de tampón cinasa (Tris.HCl 10^omM pH 7,2, MgCl₂ 10^omM, Tween-20 al 0,01 %, DTT 1^omM) que contiene 0,4 ng de proteína ERK2 de ratón no fosforilada, a cada pocillo de una placa de ensayo negra de 384 pocillos. Puede añadirse 1 μ l de compuesto 25x a cada pocillo e incubarse a temperatura ambiente durante 30 minutos para dar una oportunidad para que el compuesto se una a la enzima inactiva. La concentración de DMSO durante la incubación inicial es del 6,7 %. Puede determinarse que la actividad de la ERK2 es insensible a concentraciones de DMSO de hasta el 20 %. Después, la ERK2 puede activarse y su actividad cinasa puede medirse por la adición de 1 μ l de tampón cinasa con los siguientes componentes (concentración final por reacción): 2 ng de proteína MEK1 humana activa (fosforilada) y péptidos sustrato de IMAP de ERK2 4 mM (total) (IPTTPITTTYFFFK-CONH₂ sin marcar 3,9 μ M y IPTTPITTTYFFFK(5-carboxifluoresceína)-CONH₂) 100 nM y ATP 30^o μ M. La concentración de DMSO durante la activación de la ERK puede ser del 4 %. Después de una hora, las reacciones pueden finalizarse por adición de 60 μ l de perlas de detección IMAP en tampón de unión (Molecular Devices). Puede dejarse que la unión se equilibre durante 30 minutos antes de leer la placa en un lector de placas LJL Analyst Fluorescence Polarization. La inhibición por el compuesto puede calcularse en relación con el DMSO y

25

con estándares completamente inhibidos. Los compuestos activos pueden volver a confirmarse en un ensayo independiente.

Ensayo de la ERK2 activa:

5 La actividad de la ERK2 activada también se determinó en el formato de ensayo IMAP utilizando el procedimiento esbozado anteriormente. Se añadió 1 µl de compuesto 25x a 14 µl de tampón de cinasa que contenía 0,25 ng de la proteína de ratón ERK2 activa, totalmente fosforilada. Tras una incubación de 30 minutos, las reacciones se iniciaron mediante la adición de 10 µl de tampón cinasa que contenía péptido sustrato de IMAP de la ERK2 1 µM (IPTTPITTTYFFFK-CONH₂ sin marcar 0,9 µM y IPTTPITTTYFFFK(5-carboxifluoresceína)-CONH₂) 100 nM y ATP 30 µM. Las reacciones transcurrieron durante 30 minutos antes de la finalización mediante la adición de 60 µl de perlas de detección IMAP en tampón de unión. Las placas se leyeron como anteriormente después de 30 minutos de equilibrio de unión. Los compuestos activos volvieron a confirmarse en un ensayo independiente.

Ensayo en agar blando:

15 El crecimiento independiente del anclaje es una característica de las líneas celulares oncogénicas. Las células tumorales humanas pueden suspenderse en medio de crecimiento que contiene agarosa al 0,3 % y una concentración indicada de un inhibidor de la farnesil transferasa. La solución puede superponerse sobre medio de crecimiento solidificado con agarosa al 0,6 % que contenga la misma concentración de inhibidor de la ERK1 y la ERK2 que la capa superior. Después de que se solidifique la capa superior, las placas pueden incubarse durante 10-16 días a 37 °C en atmósfera de CO₂ al 5 % para permitir el crecimiento de colonias. Después de la incubación, las colonias pueden teñirse mediante la superposición del agar con una solución de MTT (bromuro de 3-[4,5-dimetiltiazol-2-il]-2,5-difeniltetrazolio, azul de tiazolilo) (1 mg/ml en PBS). Las colonias pueden contarse y pueden determinarse las CI₅₀.

El ABC (área bajo la curva de concentración-tiempo durante las primeras 6 horas (ABC_{6h})) se determinó utilizando el Protocolo de control de ratas rápido acelerado por módulos (CARRS).

Dosificación de animales y recogida de muestras

30 A las ratas Sprague-Dawley machos (Charles River, Co.) se les pre-insertó un catéter (arteria femoral) a fin de facilitar los tiempos de muestreo de sangre precisos y para reducir la tensión en los animales causada por las hemorragias en serie. Después de una noche de ayuno, se dosificaron dos ratas por vía oral con un compuesto a una dosis de 10 mg/kg en un volumen de dosis de 5 ml/kg. La sangre se recogió, en tubos que contenían heparina, en serie de cada animal 0,5, 1, 2, 3, 4 y 6 h después de la dosificación y se centrifugó para generar plasma. Se recogieron aproximadamente 100 µl de plasma en los puntos temporales individuales. Las muestras de plasma se almacenaron a -20 °C hasta su análisis.

Preparación de las muestras de plasma y de la curva patrón

40 Se generó un conjunto de 12 muestras de plasma de rata para cada NEQ (es decir, 6 puntos temporales y n = 2 ratas). Estas 12 muestras se agruparon entre las dos ratas en cada punto temporal para proporcionar 6 muestras agrupadas (una muestra por cada punto de tiempo) para cada NEQ. Las muestras agrupadas se analizaron como módulos de seis (36 muestras en total) para proporcionar datos sobre los seis compuestos. Las alícuotas de 50 µl de las 36 muestras de plasma se colocaron en pocillos individuales de una placa de 96 pocillos. Se seleccionó un compuesto adicional (a menudo un análogo estructural de los compuestos de ensayo) como el patrón interno. Se preparó una mini-curva de calibración (tres puntos más un cero) para cada compuesto ensayado. El plasma de rata sin fármacos se midió en alícuotas de 1 ml y cada alícuota se enriqueció con adiciones de concentraciones conocidas de los compuestos para generar patrones de las concentraciones deseadas. Las concentraciones de los patrones se eligieron para acotar la concentración esperada de las muestras agrupadas basándose en los datos históricos de los estudios anteriores sobre otros compuestos. Para este trabajo, los patrones se establecieron para contener concentraciones de 25, 250 y 2500 ng de NEQ/ml de plasma. Los patrones de plasma se precipitaron por duplicado junto con las muestras. La precipitación de proteínas se produjo después de la adición de 150 µl de acetonitrilo que contenía el patrón interno en una concentración de 1 ng/ml en cada pocillo de muestra utilizando el sistema Tomtec Quadra 96. Las muestras y los estándares precipitados se agitaron con formación de vórtice y se centrifugaron en la placa de 96 pocillos. Se retiraron aproximadamente 50-100 µl del sobrenadante y se colocaron en una placa de 96 pocillos nueva utilizando el sistema Tomtec Quadra 96. Se utilizó un volumen de 5-10 µl del sobrenadante para el análisis mediante HPCL-EM/EM. La mini-curva patrón se realizó por duplicado, una vez antes y una vez después de las muestras. Por tanto, se analizaron un total de 14 muestras de estudio, además de patrones, por compuesto. Además, los blancos de disolvente se inyectaron antes y después de cada serie de 14 y después del patrón de calibración más alto para cada compuesto; por tanto, se realizaron un total de 103 inyecciones en cada sistema HPLC para cada conjunto de seis compuestos. Se pudieron hacer múltiples inyecciones de blanco de disolvente a partir de un solo pocillo. Se designaron doce pocillos de blanco de disolvente en cada placa de 96 pocillos. Por tanto, se preparó un lote (módulo) de seis NEQ y se ensayó utilizando un formato de placa de 96 pocillos.

Análisis por HPLC-EM/EM

5 Todos los compuestos se analizaron utilizando métodos de control de reacción (SRM) seleccionados con los instrumentos de CL/EM/EM. Una vez que el desarrollo del método se hubo completado, el ensayo se preparó rápidamente utilizando una plantilla de secuencia de inyección convencional para el ensayo CARRS.

Los compuestos A1 a A16, A18, A20, A21, A23, A25, A26 y A27 a A30 tuvieron una CI_{50} de la ERK2 en el intervalo de 1,2 a 50 nM.

10 Los compuestos A1-A3, A6, A8-A11, A13-A16, A20-A24, A26 y A27 a A30 tuvieron un ABC en el intervalo de 36 a 50.999 nM.h en el ensayo CARRS.

15 Para preparar las composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos descritos por la presente invención, los vehículos inertes y farmacéuticamente aceptables pueden ser ya sea sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen los polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, obleas y supositorios. Los polvos y comprimidos pueden comprender de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 95 por ciento de principio activo. Los vehículos sólidos adecuados son conocidos en la técnica, por ejemplo carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar o lactosa. Los comprimidos, polvos, obleas y cápsulas pueden utilizarse como formas de dosificación sólidas adecuadas para la administración oral. Los ejemplos de vehículos farmacéuticamente
20 aceptables y de métodos de fabricación para diversas composiciones pueden encontrarse en A. Gennaro, (ed.), *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* 20ª edición, (2000), Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD.

25 Las preparaciones en forma líquida incluyen las soluciones, suspensiones y emulsiones. Como un ejemplo pueden mencionarse las soluciones de agua o de agua-propilenglicol para la inyección parenteral o la adición de edulcorantes y opacificantes para las soluciones, suspensiones y emulsiones orales. Las preparaciones en forma líquida también pueden incluir las soluciones para la administración intranasal.

30 Las preparaciones en aerosol adecuadas para la inhalación pueden incluir soluciones y sólidos en forma de polvo, que pueden estar en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un gas comprimido inerte, por ejemplo nitrógeno.

35 También se incluyen las preparaciones en forma sólida que están destinadas a convertirse, poco antes de su uso, en preparaciones en forma líquida para la administración oral o parenteral. Dichas formas líquidas incluyen las soluciones, suspensiones y emulsiones.

Los compuestos de la invención también pueden ser administrables por vía transdérmica. Las composiciones transdérmicas pueden tomar la forma de cremas, lociones, aerosoles y/o emulsiones y pueden incluirse en un parche transdérmico matricial o de tipo reservorio, convencionales en la técnica para este fin.

40 Preferentemente el compuesto se administra por vía oral.

45 Preferentemente, la preparación farmacéutica está en una forma de dosificación unitaria. En dicha forma, las preparaciones están subdivididas en dosis unitarias de tamaño adecuado que contienen cantidades apropiadas del componente activo, por ejemplo, una cantidad eficaz para lograr el fin deseado.

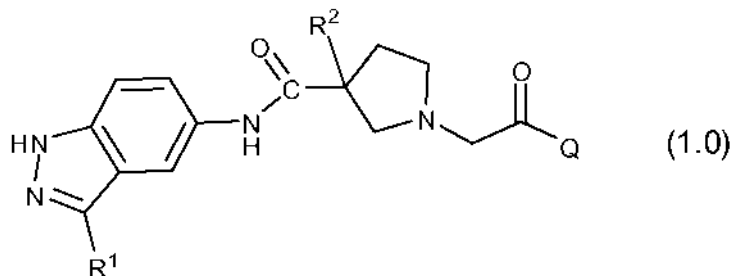
50 La cantidad de compuesto activo en una dosis unitaria de preparación puede variarse o ajustarse desde aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1000 mg, preferentemente de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 750 mg, más preferentemente de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 500 mg y mucho más preferentemente de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 250 mg de acuerdo con la aplicación particular.

55 La dosificación real empleada puede ser variarse dependiendo de las necesidades del paciente y la gravedad de la afección que se trata. La determinación de la pauta de dosificación apropiada para una situación particular está dentro de la experiencia en la técnica. Por comodidad, la dosificación diaria total puede dividirse y administrarse en porciones durante el día según se necesite.

60 La cantidad y frecuencia de administración de los compuestos de la invención y/o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se regularán de acuerdo al juicio del médico especialista considerando factores tales como la edad, el estado y el tamaño del paciente así como la gravedad de los síntomas que se tratan. Una pauta de dosificación diaria recomendada típica para la administración oral puede variar de aproximadamente 0,04 mg/día a aproximadamente 4000 mg/día, en dos a cuatro dosis divididas.

REIVINDICACIONES

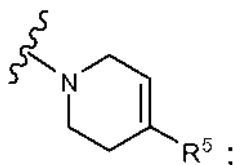
1. Un compuesto de fórmula 1.0:



5

o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde R^1 , R^2 y Q se seleccionan independientemente y en donde:

10 Q es:



15

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en: heteroarilo y heteroarilo sustituido, en donde dicho heteroarilo sustituido está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en: -OH, alcoxi y -O-alquilen-O-alquilo;

R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en: -O-alquilo y -S-alquilo; y

R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en:

20

(a) triazolil-fenilo-,

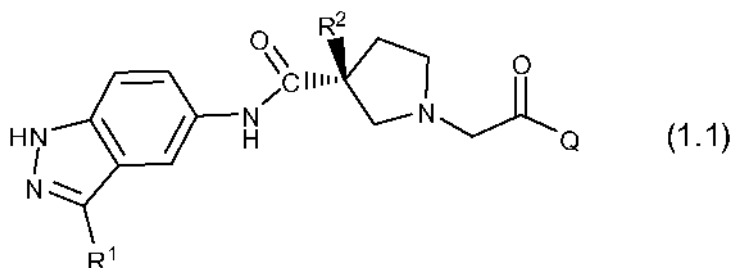
(b) triazolil-fenilo-, en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en: halo y alcoxi, y

25

(c) triazolil-fenilo-sustituido en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en: halo y alcoxi, y dicho grupo triazolilo está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en: alquilo, alquilo sustituido con hidroxilo, -alquilen-O-alquilo y amino, siempre que, cuando dicho grupo -alquilen-O-alquilo esté unido al nitrógeno de dicho triazolilo de (c), el resto alquilen-O-alquilo no sea -CH₂-.

30

2. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



35

3. El compuesto de la reivindicación 1 en donde R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en:

(a) un triazolil-fenilo-sustituido en donde el resto triazolilo está sustituido con uno o dos grupos alquilo seleccionados entre el grupo que consiste en: -alquilo-C₁-C₆, -alquilo-C₁-C₄, -alquilo-C₁-C₂ y -CH₃;

(b) un triazolil-fenilo-sustituido en donde el resto triazolilo está sustituido con uno o dos grupos alquilo seleccionados entre el grupo que consiste en: -alquilo-C₁-C₄, -alquilo-C₁-C₂ y -CH₃;

40

(c) un triazolil-fenilo-sustituido en donde el resto triazolilo está sustituido en el nitrógeno con un grupo alquilo

seleccionado entre el grupo que consiste en: -alquilo-C₁-C₄, -alquilo-C₁-C₂ y -CH₃;

(d) un triazolil-fenilo-sustituido en donde el resto triazolilo está sustituido en el nitrógeno con un grupo -alquilen-O-alquilo seleccionado entre el grupo que consiste en: -alquilen-C₂-C₄-O-alquilo-C₁-C₆, -alquilen-C₂-O-alquilo-C₁-C₂, -alquilen-C₂-C₄-O-CH₃ y -CH₂CH₂OCH₃;

5 (e) un triazolil-fenilo-sustituido en donde el resto triazolilo está sustituido en el nitrógeno con un grupo -alquilen-O-alquilo seleccionado entre el grupo que consiste en: -alquilen-C₂-O-alquilo-C₁-C₂ y -CH₂CH₂OCH₃;

(f) un triazolil-fenilo-sustituido en donde el resto triazolilo está sustituido en el nitrógeno con un grupo alquilo sustituido con hidroxilo seleccionado entre el grupo que consiste en: -alquilo-C₁-C₄ sustituido con hidroxilo, -alquilo-C₁-C₂ sustituido con hidroxilo y -CH₃ sustituido con hidroxilo;

10 (g) un triazolil-fenilo- sustituido en donde el resto triazolilo está sustituido en el nitrógeno con un grupo alquilo sustituido con hidroxilo seleccionado entre el grupo que consiste en: -CH₂COH(CH₃)₂ y -CH₂CH₂OH; y

(h) un grupo triazolil-fenilo sustituido en donde dicho resto triazolilo está sustituido con: (1) un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en: -CH₂COH(CH₃)₂ y -CH₂CH₂OH, (2) un solo grupo alquilo, (3) dos grupos alquilo, (4) un solo grupo -CH₃, (5) dos grupos -CH₃, (6) un solo grupo -NH₂ o (7) un solo grupo -CH₂CH₂OCH₃;

15 4. El compuesto de la reivindicación 3, en donde dicho compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en: (a) a (g).

20 5. El compuesto de la reivindicación 1, en donde: (a) los sustituyentes halo opcionales para el resto fenilo de R⁵ son F; o (b) los sustituyentes alcoxi opcionales para el resto fenilo de R⁵ son -OCH₃.

6. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R⁵ es un grupo triazolil-fenilo- opcionalmente sustituido; y en donde:

25 (1)
(a) dicho resto triazolilo está opcionalmente sustituido en el nitrógeno con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en: -CH₂COH(CH₃)₂ y -CH₂CH₂OH, (b) dicho resto triazolilo está opcionalmente sustituido en el nitrógeno con un grupo alquilo, (c) dicho resto triazolilo está opcionalmente sustituido en el nitrógeno con un grupo alquilo y en el carbono con un grupo alquilo, (d) dicho resto triazolilo está opcionalmente sustituido en el nitrógeno con un grupo -CH₃, (e) dicho resto triazolilo está opcionalmente sustituido en el nitrógeno con un solo grupo -CH₃ y en el carbono con un solo grupo -CH₃, (f) dicho resto triazolilo está opcionalmente sustituido en el carbono con un grupo -NH₂ o (g) dicho resto triazolilo está opcionalmente sustituido en el nitrógeno con un grupo -CH₂CH₂OCH₃; y en donde dicho resto fenilo está opcionalmente sustituido con halo; o

30 (2)
(a) dicho resto triazolilo está opcionalmente sustituido en el nitrógeno con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en: -CH₂COH(CH₃)₂ y -CH₂CH₂OH, (b) dicho resto triazolilo está opcionalmente sustituido en el nitrógeno con un grupo alquilo, (c) dicho resto triazolilo está opcionalmente sustituido en el nitrógeno con un grupo alquilo y en el carbono con un grupo alquilo, (d) dicho resto triazolilo está opcionalmente sustituido en el nitrógeno con un grupo -CH₃, (e) dicho resto triazolilo está opcionalmente sustituido en el nitrógeno con un solo grupo -CH₃ y en el carbono con un solo grupo -CH₃, (f) dicho resto triazolilo está opcionalmente sustituido en el carbono con un grupo -NH₂ o (g) dicho resto triazolilo está opcionalmente sustituido en el nitrógeno con un grupo -CH₂CH₂OCH₃; y en donde dicho resto fenilo está opcionalmente sustituido con alcoxi; o

35 (3)
(a) dicho resto triazolilo está sustituido en el nitrógeno con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en: -CH₂COH(CH₃)₂ y -CH₂CH₂OH, (b) dicho resto triazolilo está sustituido en el nitrógeno con un grupo alquilo, (c) dicho resto triazolilo está sustituido en el nitrógeno con un grupo alquilo y en el carbono con un grupo alquilo, (d) dicho resto triazolilo está sustituido en el nitrógeno con un grupo -CH₃, (e) dicho resto triazolilo está sustituido en el nitrógeno con un solo grupo -CH₃ y en el carbono con un solo grupo -CH₃, (f) dicho resto triazolilo está sustituido en el carbono con un grupo -NH₂ o (g) dicho resto triazolilo está sustituido en el nitrógeno con un grupo -CH₂CH₂OCH₃; y en donde dicho resto fenilo está opcionalmente sustituido con halo; o

40 (4)
(a) dicho resto triazolilo está sustituido en el nitrógeno con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en: -CH₂COH(CH₃)₂ y -CH₂CH₂OH, (b) dicho resto triazolilo está sustituido en el nitrógeno con un grupo alquilo, (c) dicho resto triazolilo está sustituido en el nitrógeno con un grupo alquilo y en el carbono con un grupo alquilo, (d) dicho resto triazolilo está sustituido en el nitrógeno con un grupo -CH₃, (e) dicho resto triazolilo está sustituido en el nitrógeno con un solo grupo -CH₃ y en el carbono con un solo grupo -CH₃, (f) dicho resto triazolilo está sustituido en el carbono con un grupo -NH₂ o (g) dicho resto triazolilo está sustituido en el nitrógeno con un grupo -CH₂CH₂OCH₃; y en donde dicho resto fenilo está opcionalmente sustituido con alcoxi; o

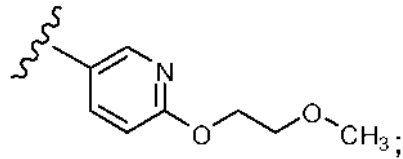
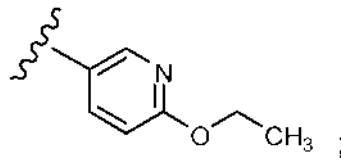
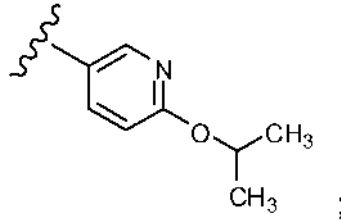
50 (5)
(a) dicho resto triazolilo está sustituido en el nitrógeno con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en: -CH₂COH(CH₃)₂ y -CH₂CH₂OH, (b) dicho resto triazolilo está sustituido en el nitrógeno con un grupo alquilo, (c) dicho resto triazolilo está sustituido en el nitrógeno con un grupo alquilo y en el carbono con un grupo alquilo, (d) dicho resto triazolilo está sustituido en el nitrógeno con un grupo -CH₃, (e) dicho resto triazolilo está sustituido en el nitrógeno con un solo grupo -CH₃ y en el carbono con un solo grupo -CH₃, (f) dicho resto triazolilo está sustituido en el nitrógeno con un solo grupo -CH₃ y en el carbono con un solo grupo -CH₃, (g) dicho resto triazolilo está sustituido en el nitrógeno con un grupo -NH₂ o (g) dicho resto triazolilo está sustituido en el nitrógeno con un grupo -CH₂CH₂OCH₃; y en donde dicho resto fenilo está sin sustituir.

65

7. El compuesto de la reivindicación 6 en donde R⁵ es un grupo triazolil-fenilo- sustituido.

8. El compuesto de la reivindicación 6 en donde dicho compuesto es un triazolil-fenilo- sustituido, en donde:

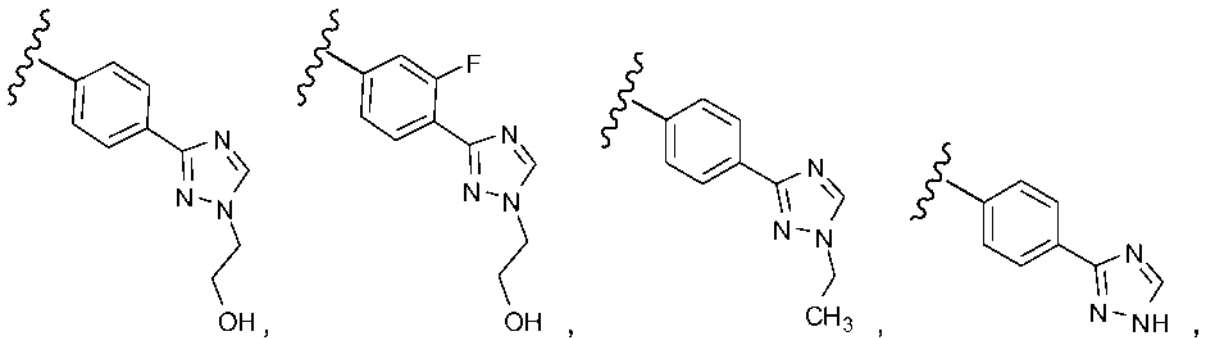
- 5 (a) R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en:
- 10 (1) un piridilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en: -O-CH₃, -O-C₂H₅, -O-CH(CH₃)₂ y -O-(CH₂)₂-O-CH₃;
- (2)

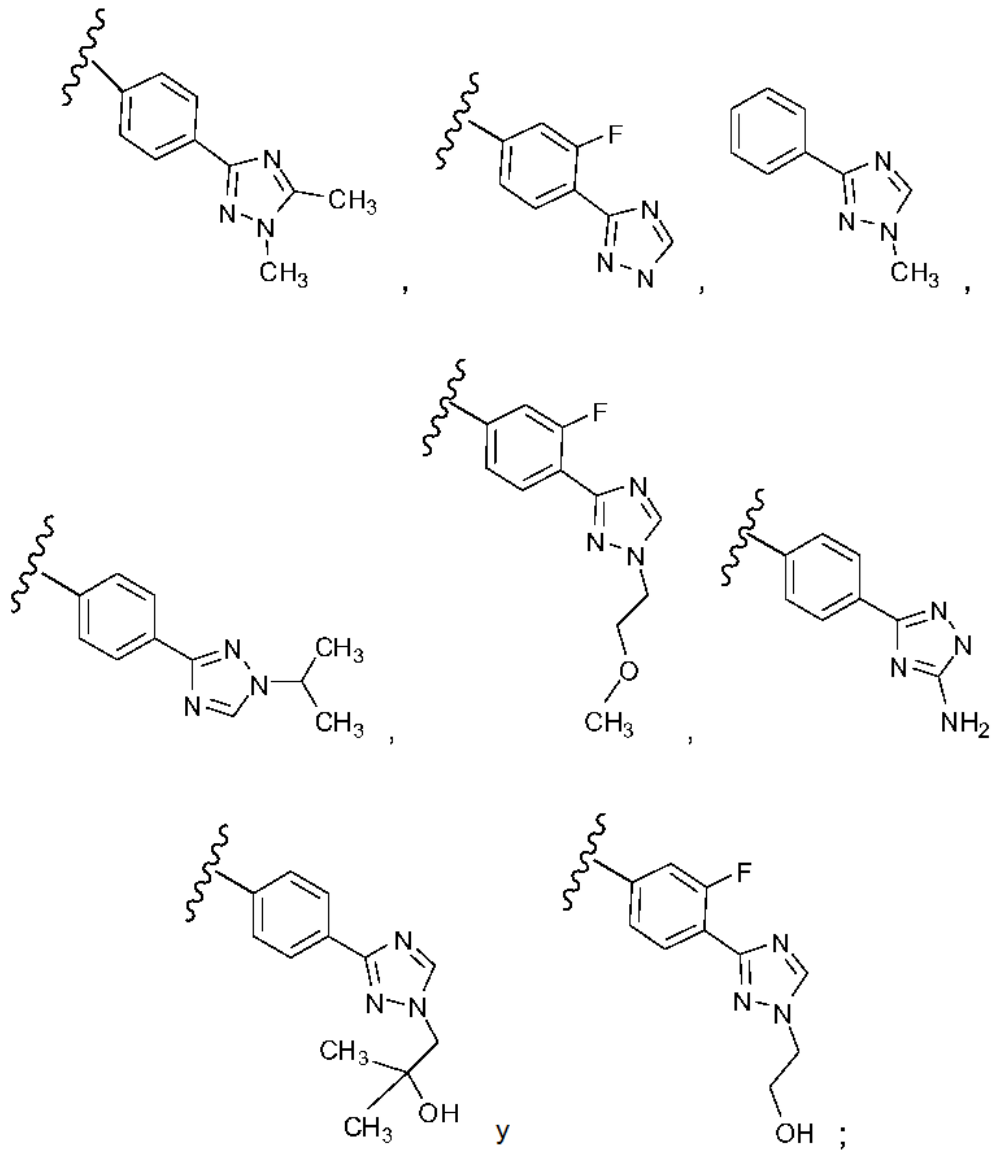


- 20 (b) R² se selecciona entre el grupo que consiste en: -OCH₃ y -SCH₃.

9. El compuesto de la reivindicación 1, en donde:

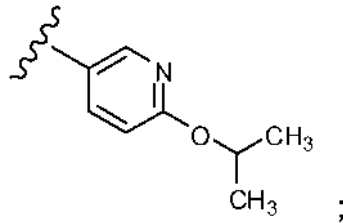
- 25 (a) R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en:



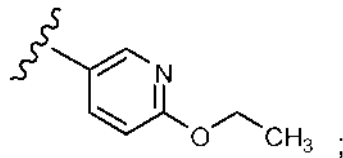


(b) R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 5 (1) un piridilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en: -O-CH₃, -O-C₂H₅, -O-CH(CH₃)₂ y -O-(CH₂)₂-O-CH₃;
 (2)



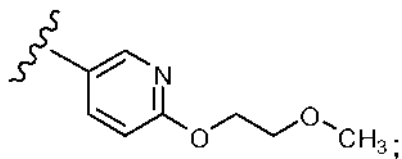
(3)



10

y

(4)

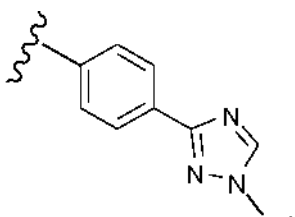


y

5

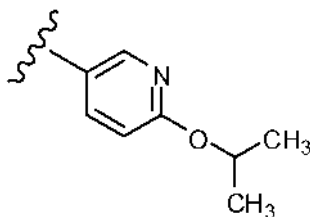
(c) R² se selecciona entre el grupo que consiste en: -OCH₃ y -SCH₃.

10. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R⁵ es:



10

11. El compuesto de las reivindicaciones 1 o 2, en donde R² es -OCH₃, R¹ es:



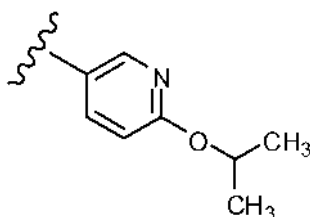
15

y

R⁵ es un grupo triazolil-fenilo sustituido en donde dicho resto triazolilo está sustituido con: (a) un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en: -CH₂COH(CH₃)₂ y -CH₂CH₂OH, (b) un solo grupo alquilo, (c) dos grupos alquilo, (d) un solo grupo -CH₃, (e) dos grupos -CH₃, (f) un solo grupo -NH₂ o (g) un solo grupo -CH₂CH₂OCH₃.

20

12. El compuesto de las reivindicaciones 1 o 2, en donde R² es -SCH₃, R¹ es:



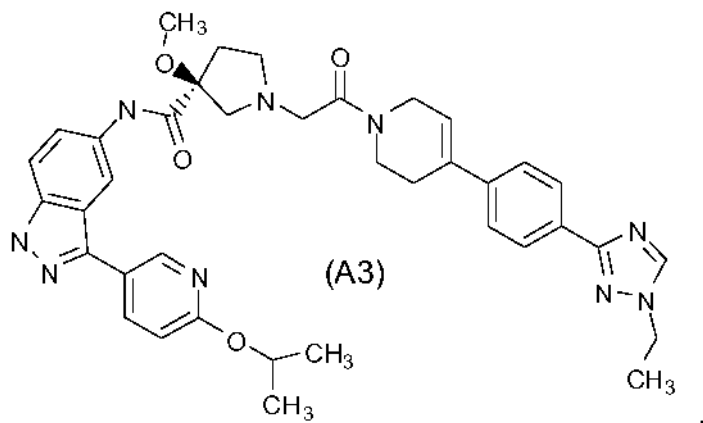
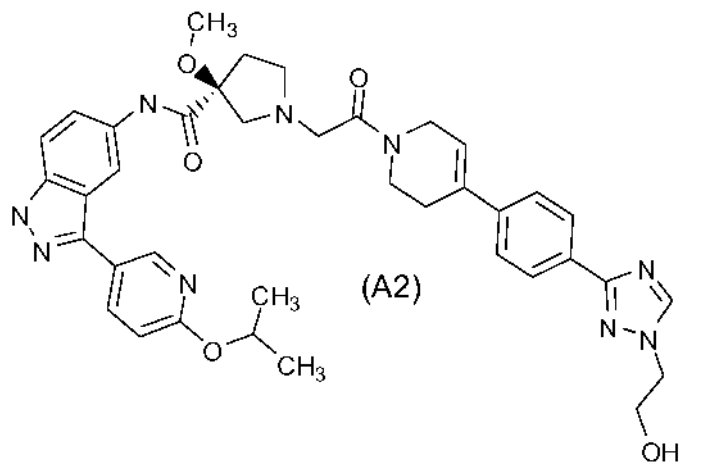
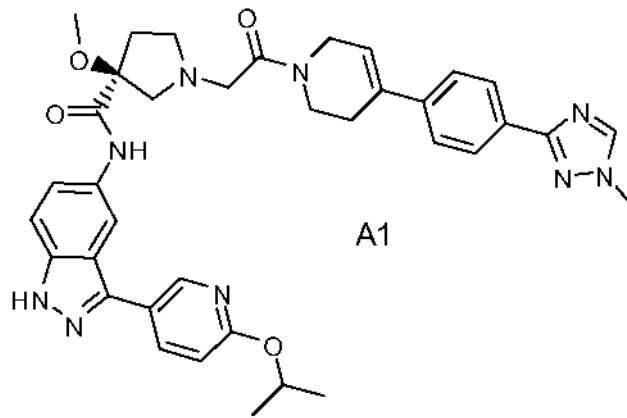
25

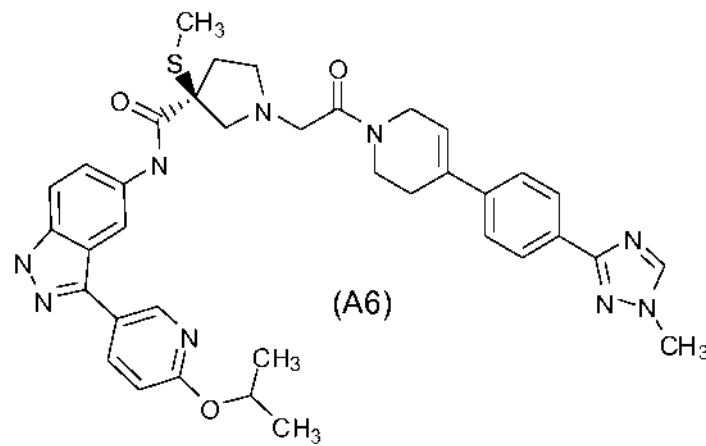
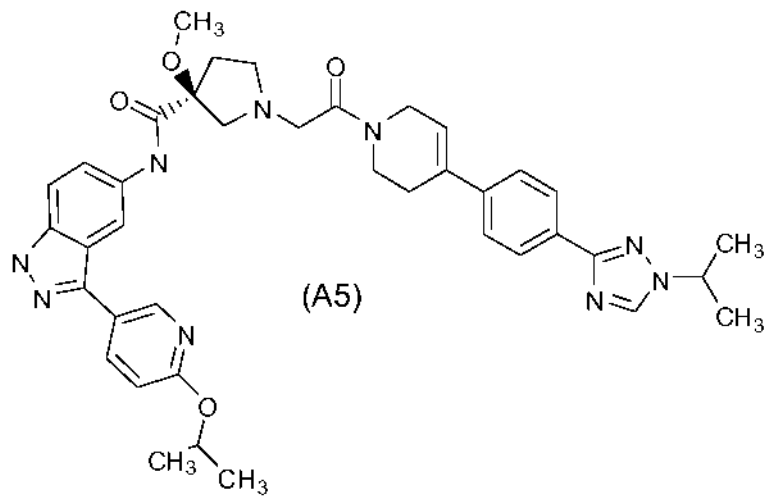
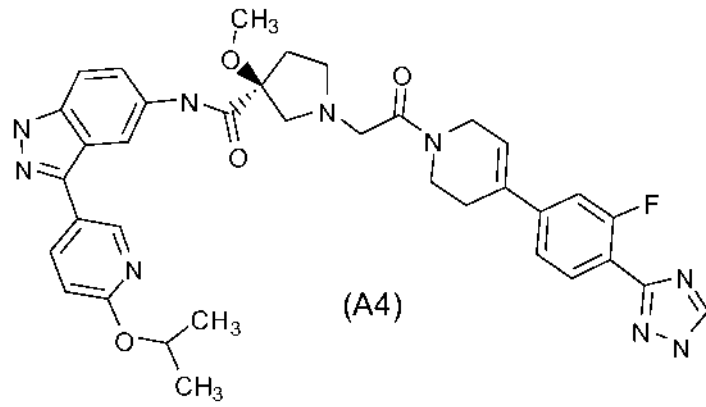
y

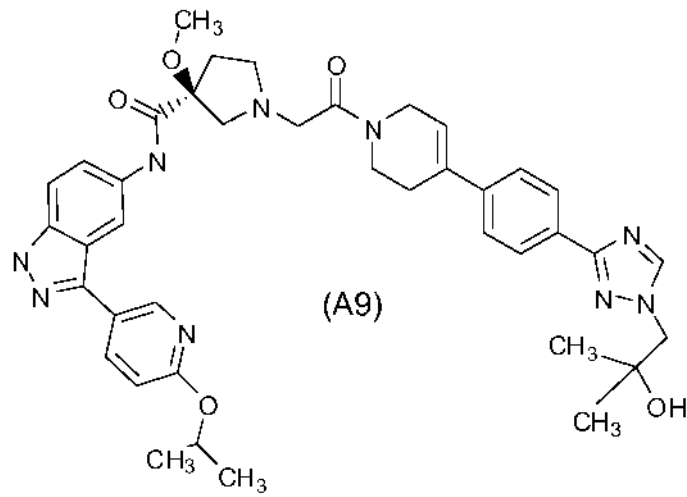
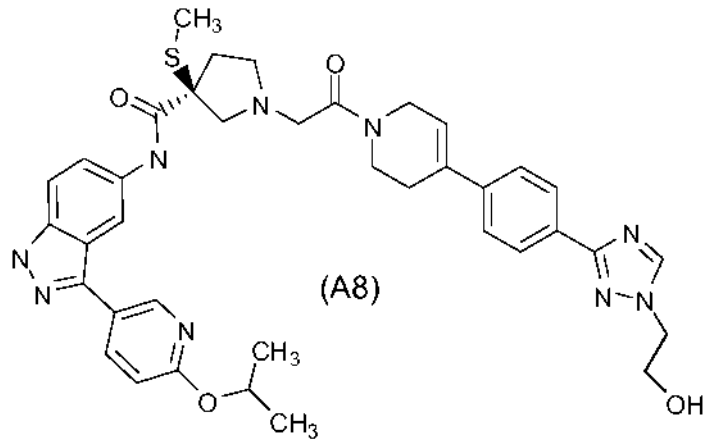
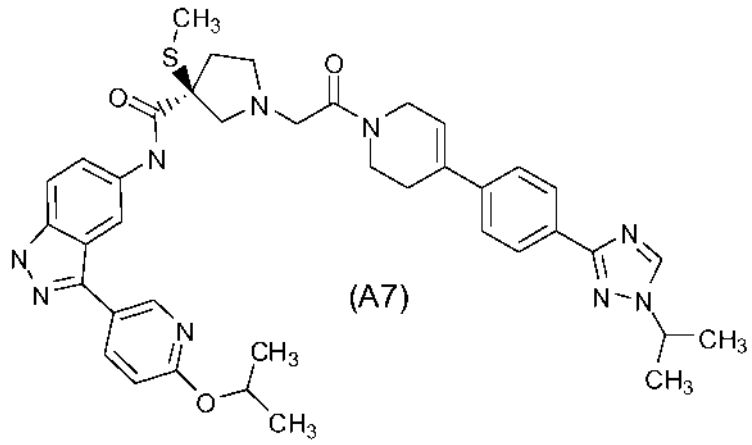
R⁵ es un grupo triazolil-fenilo sustituido en donde dicho resto triazolilo está sustituido con: (a) un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en: -CH₂COH(CH₃)₂ y -CH₂CH₂OH, (b) un solo grupo alquilo, (c) dos grupos alquilo, (d) un solo grupo -CH₃, (e) dos grupos -CH₃ o (f) un solo grupo -NH₂ o (g) un solo grupo -CH₂CH₂OCH₃.

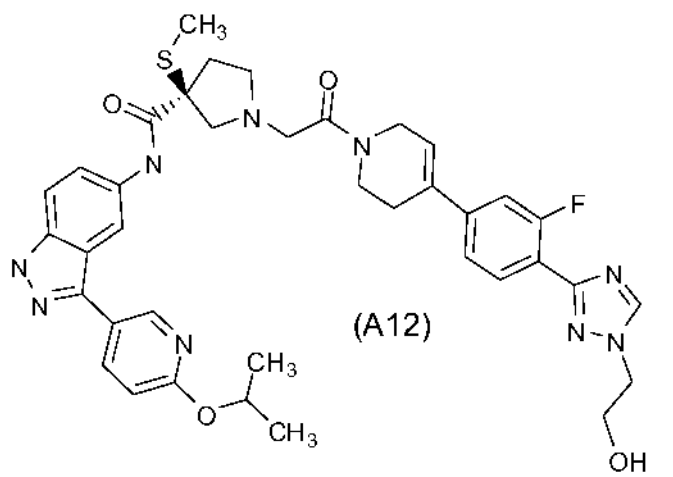
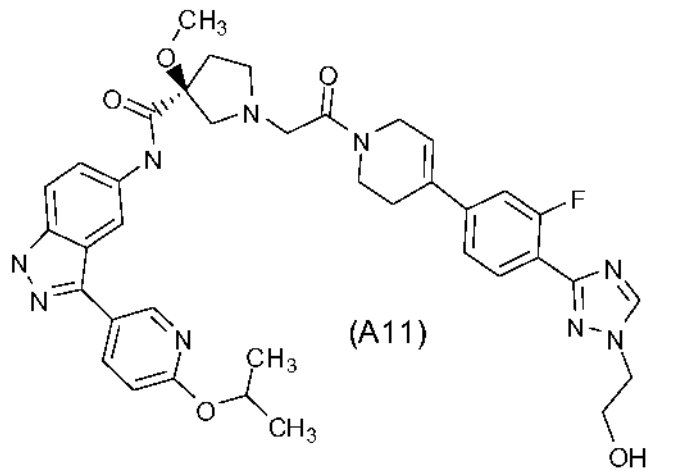
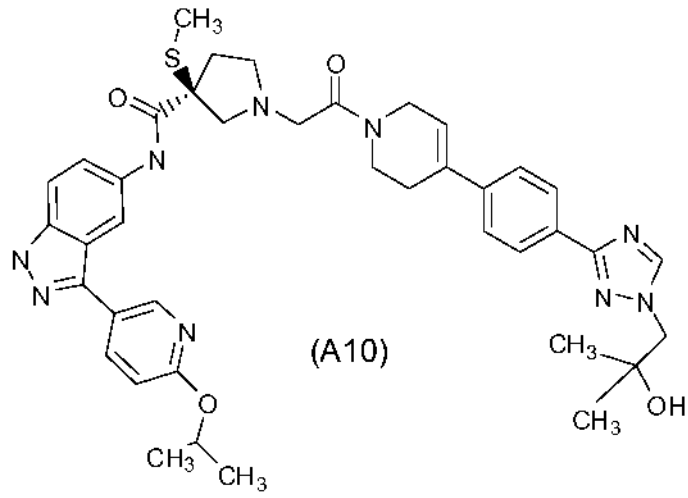
30

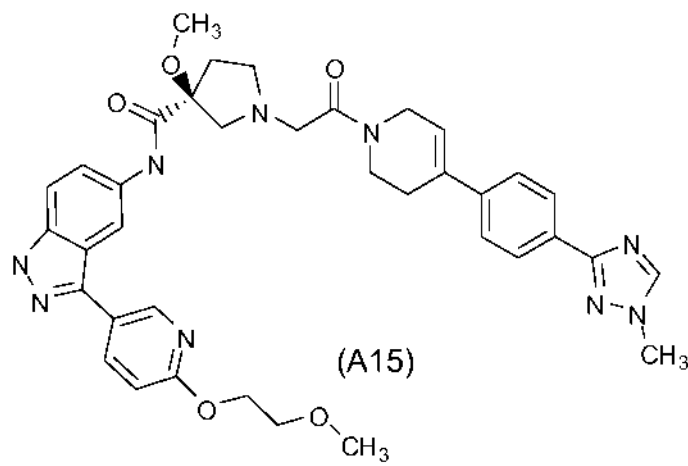
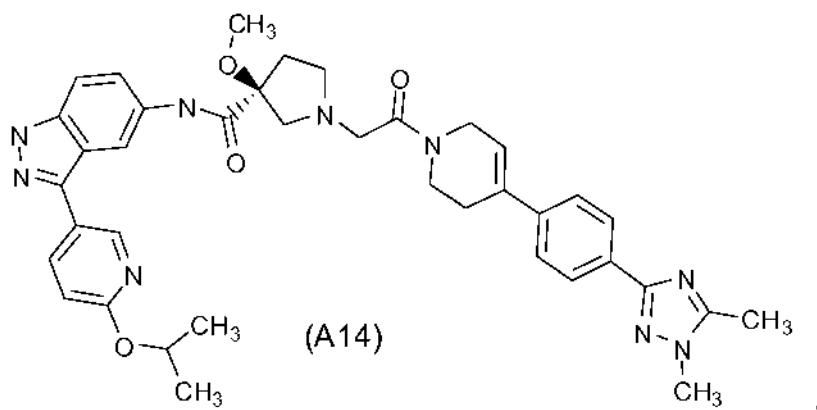
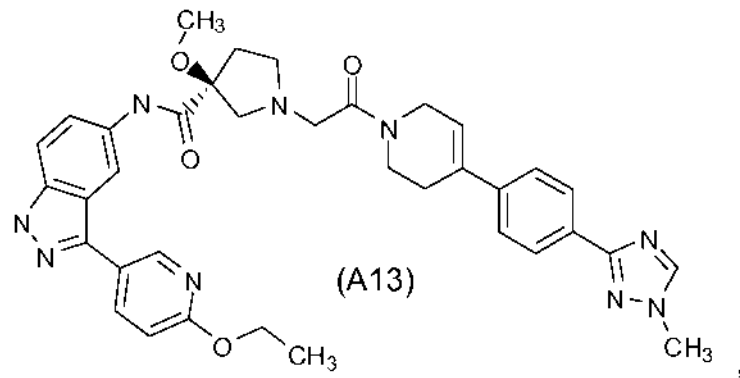
13. Un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en los compuestos A1 a A16 y A18 a A30, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y los compuestos A31 a A48, en donde las estructuras de estos compuestos son como se indica a continuación:

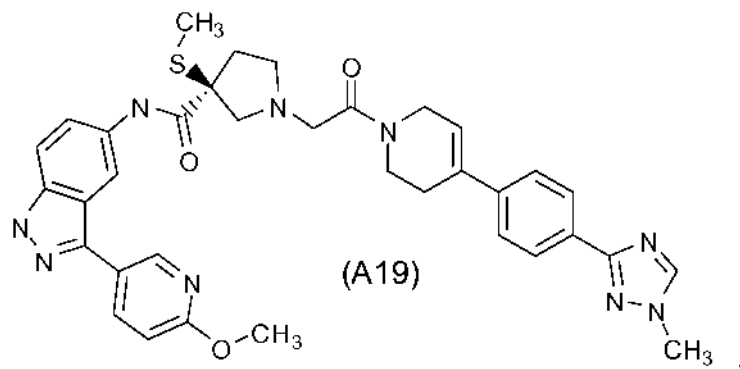
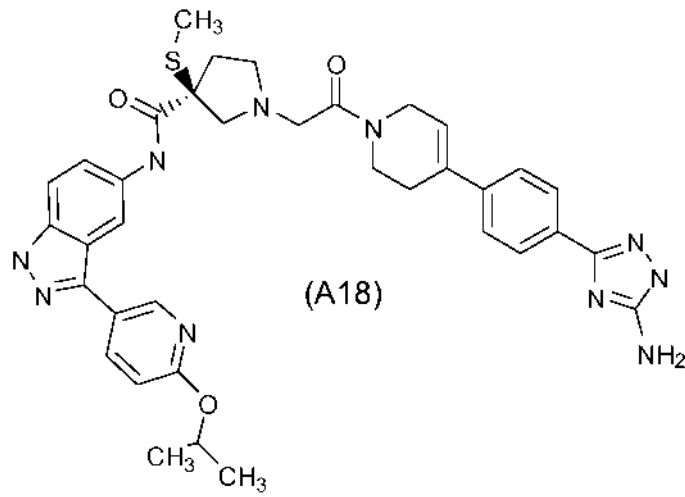
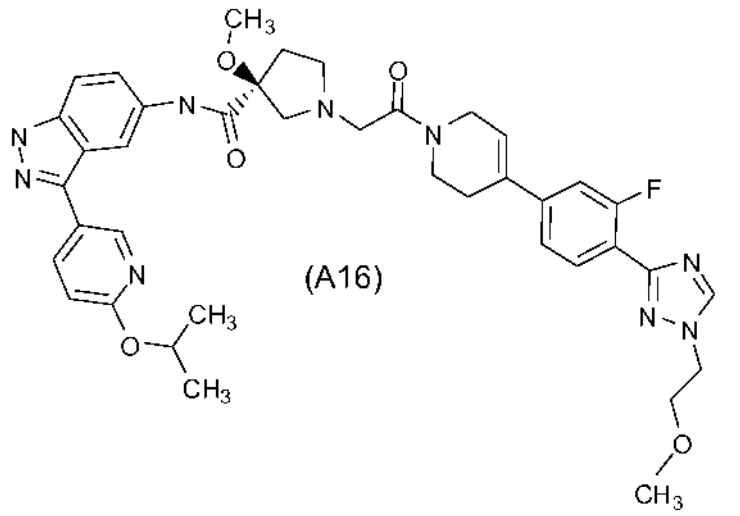


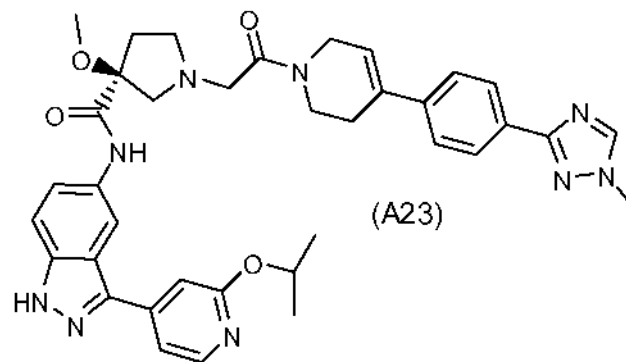
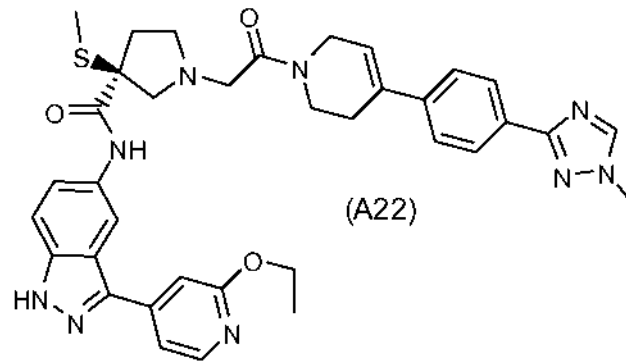
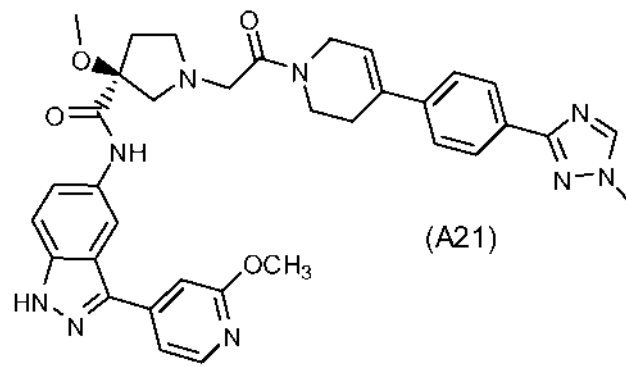
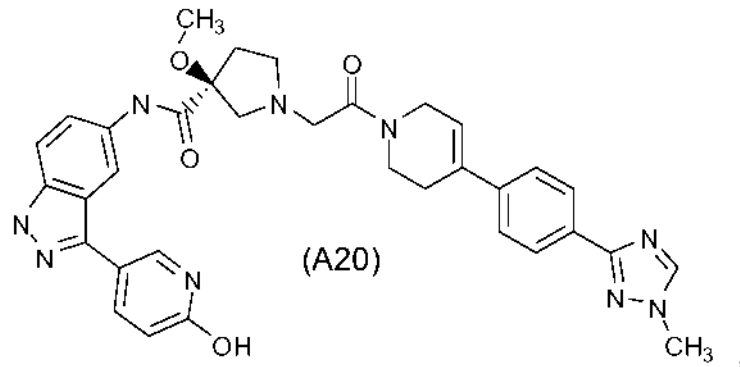


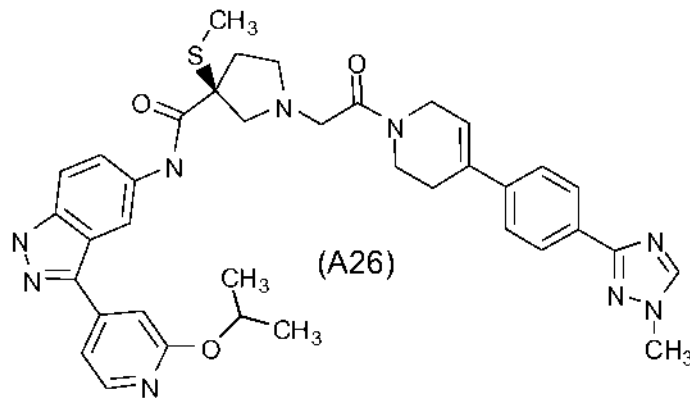
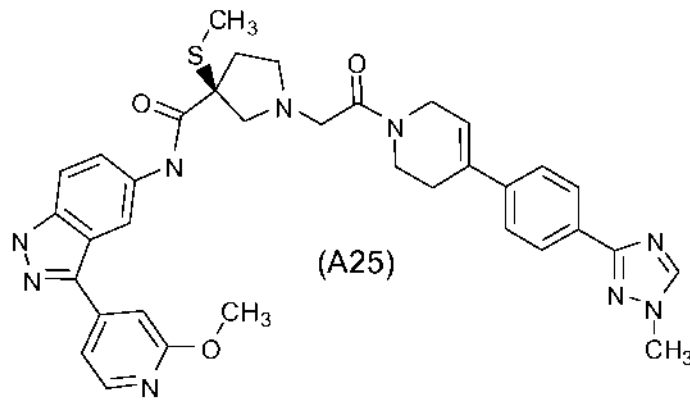
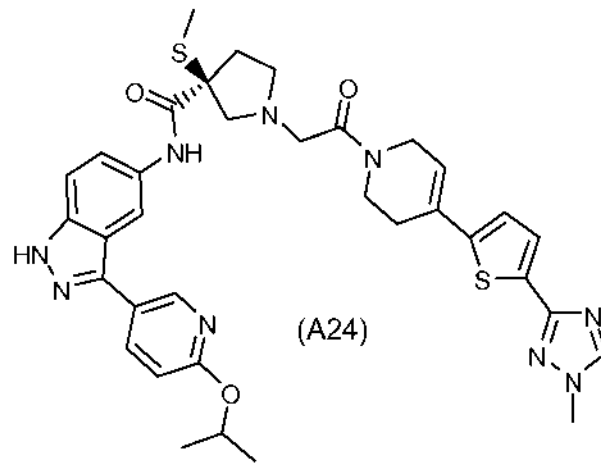


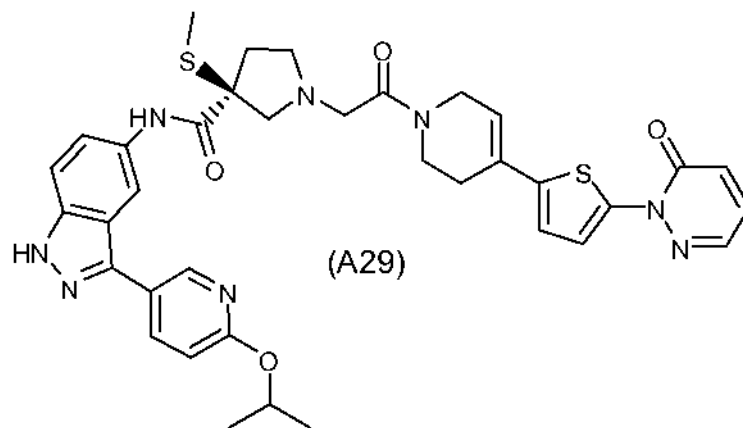
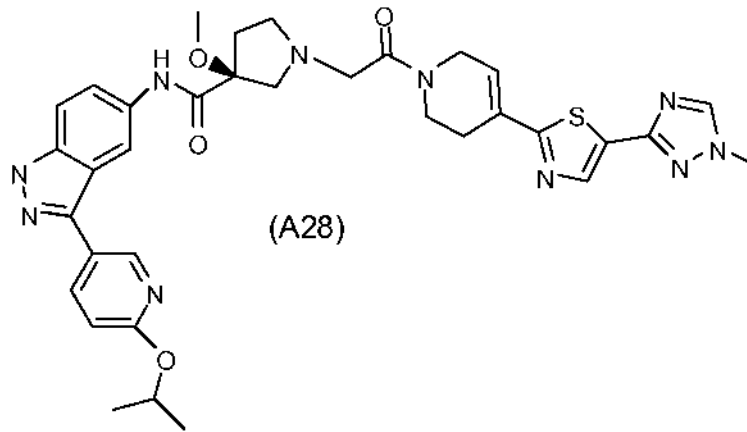
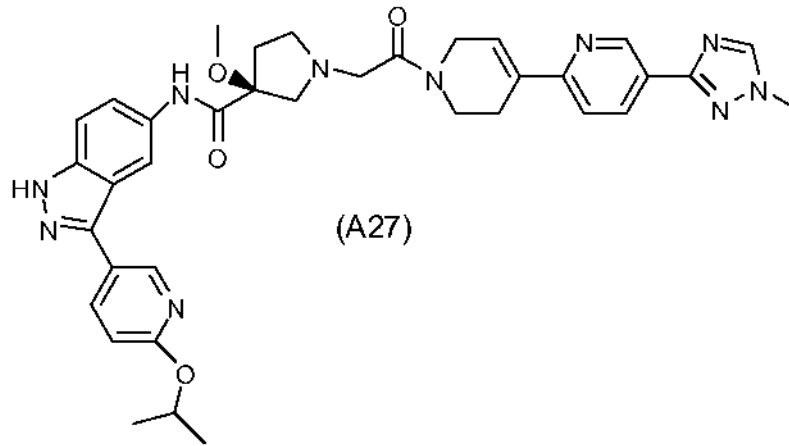


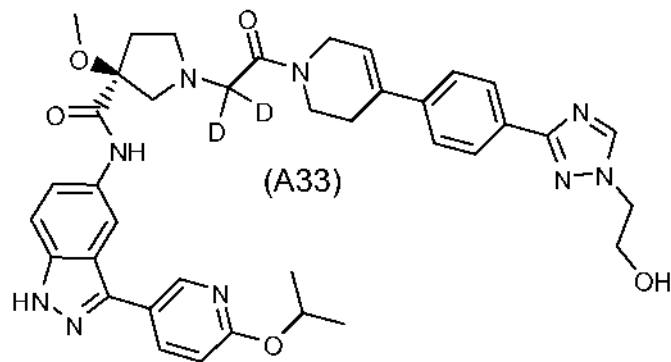
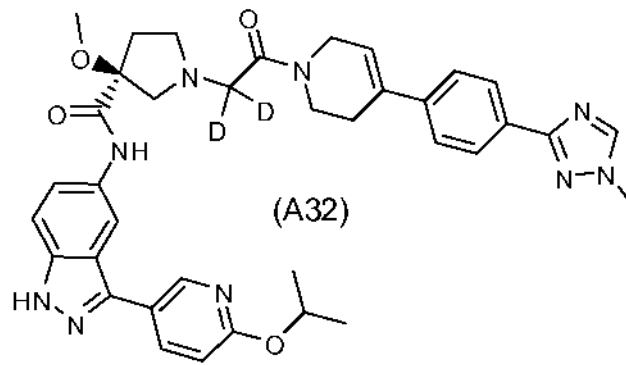
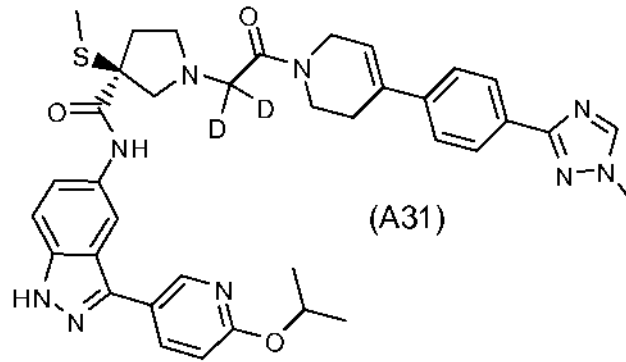
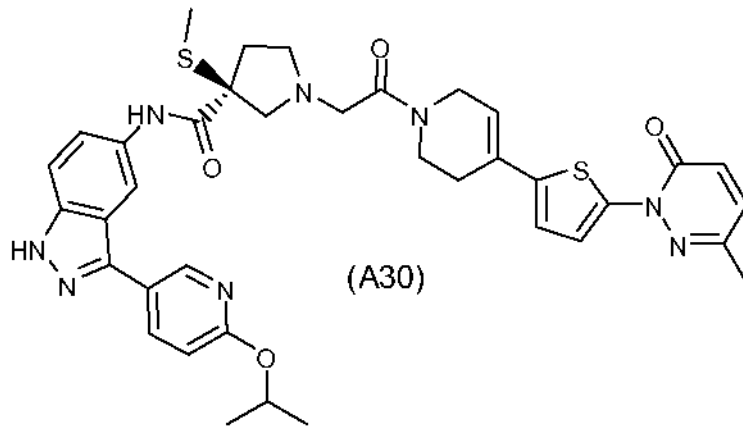


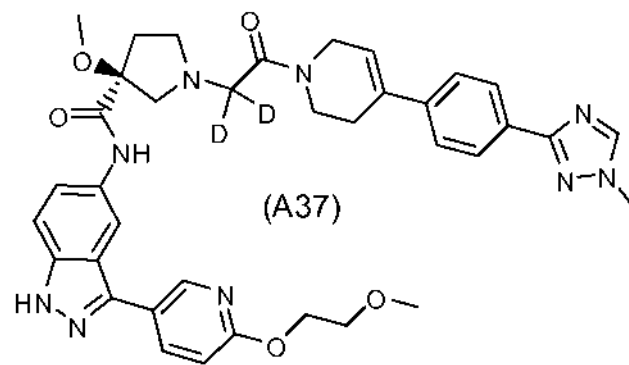
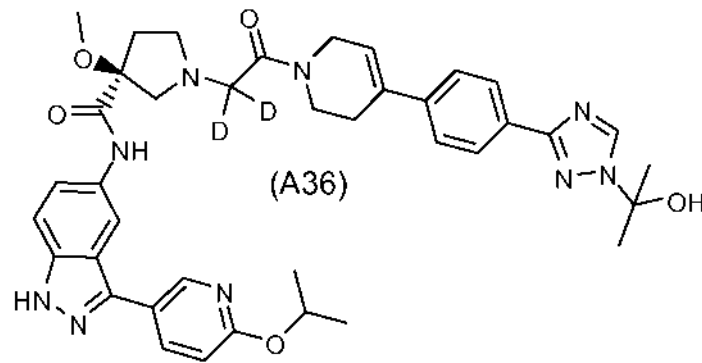
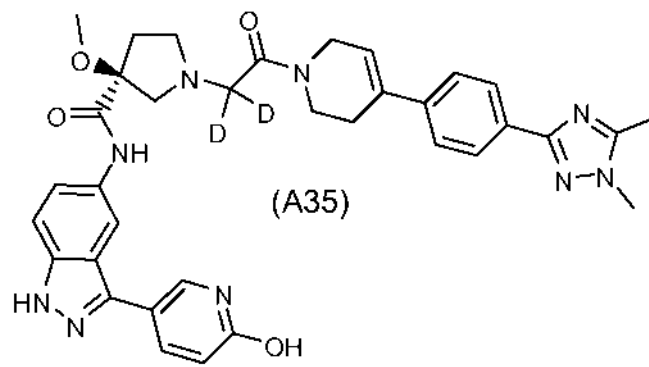
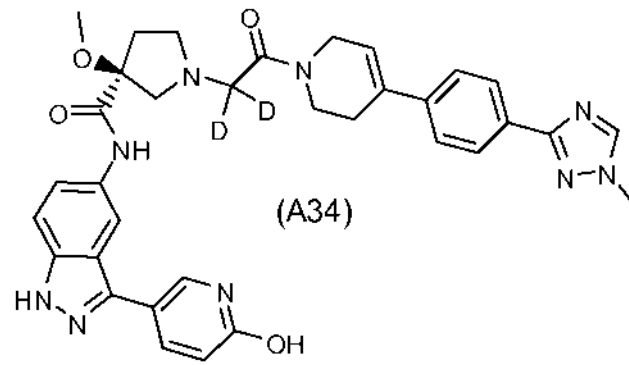


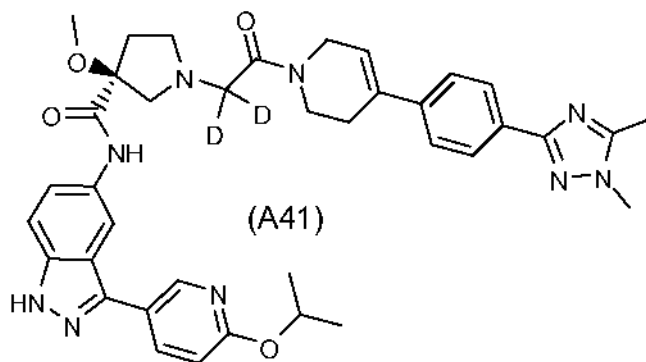
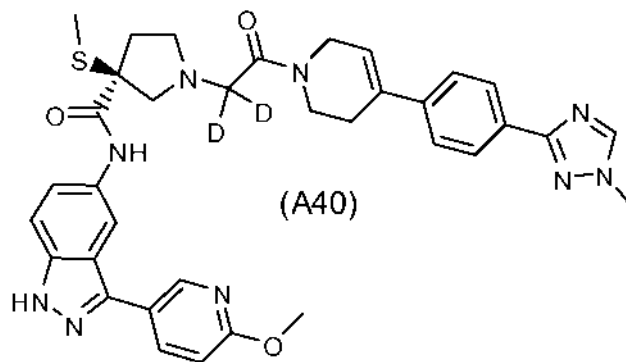
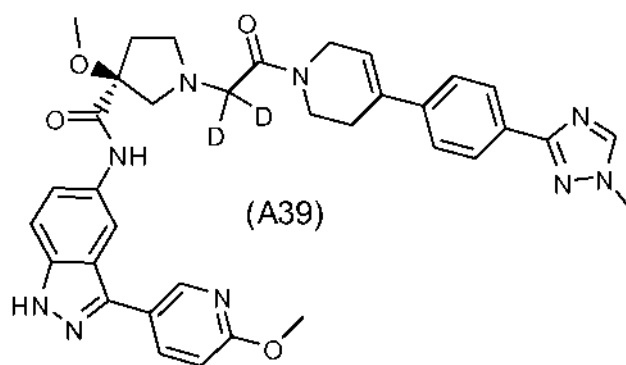
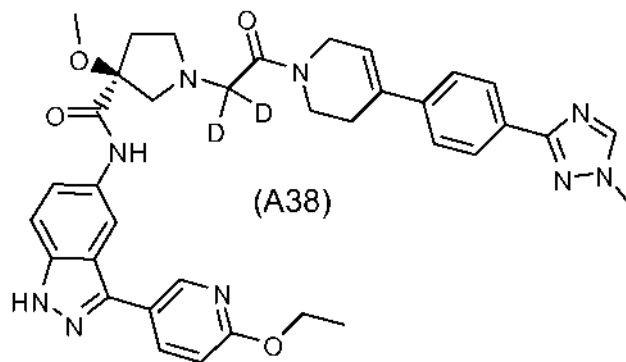


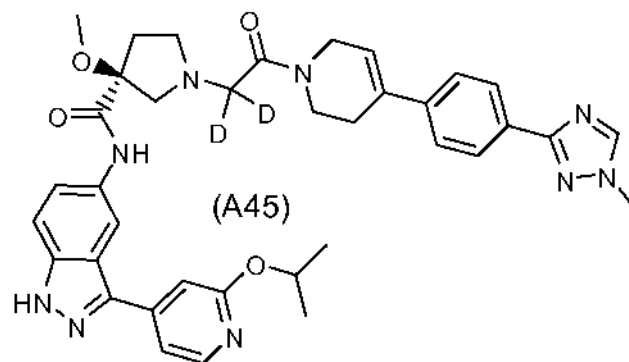
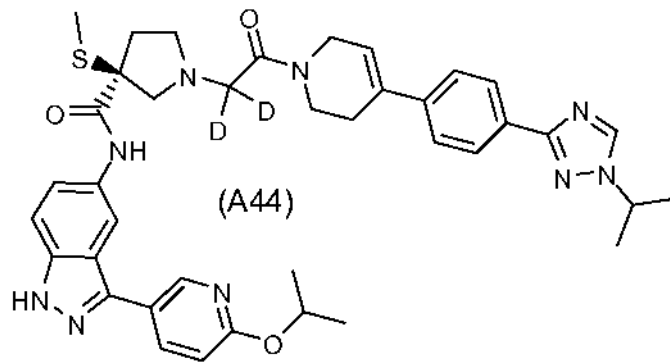
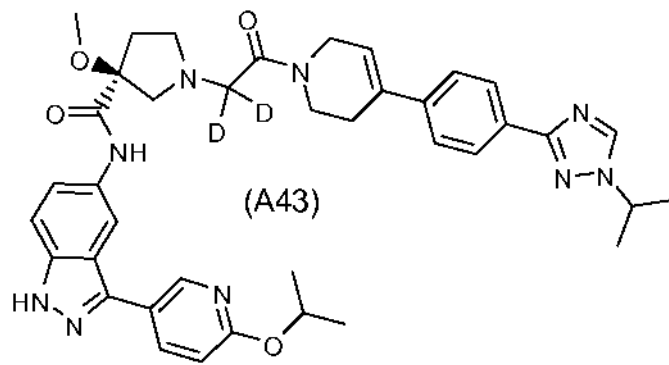
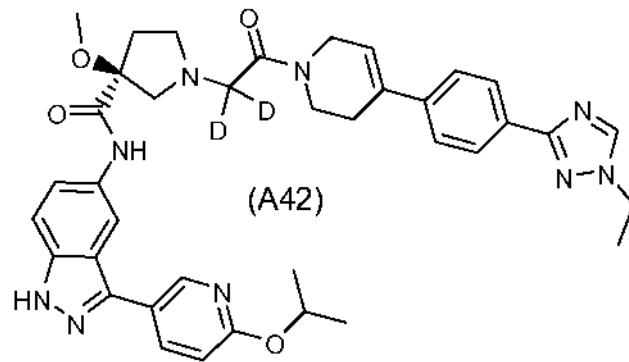


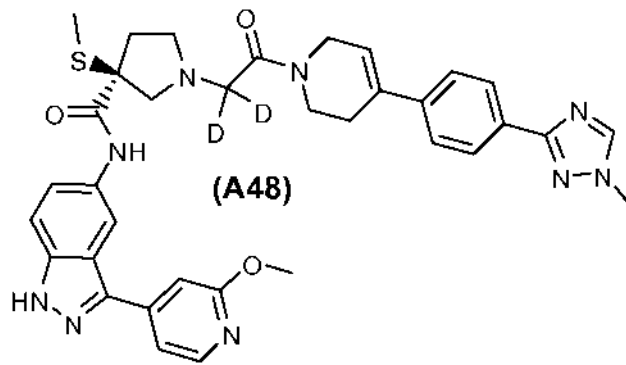
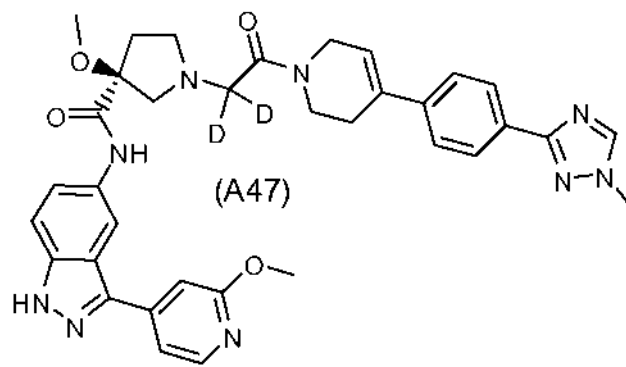
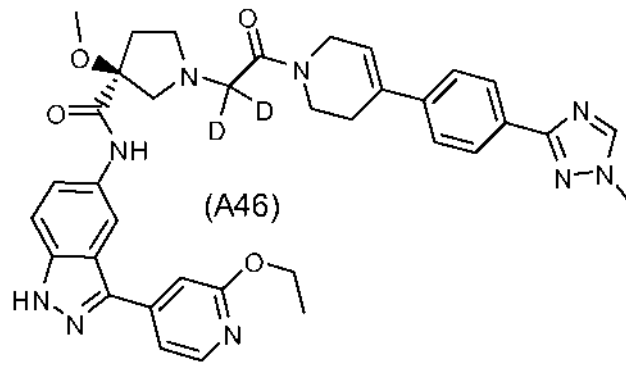




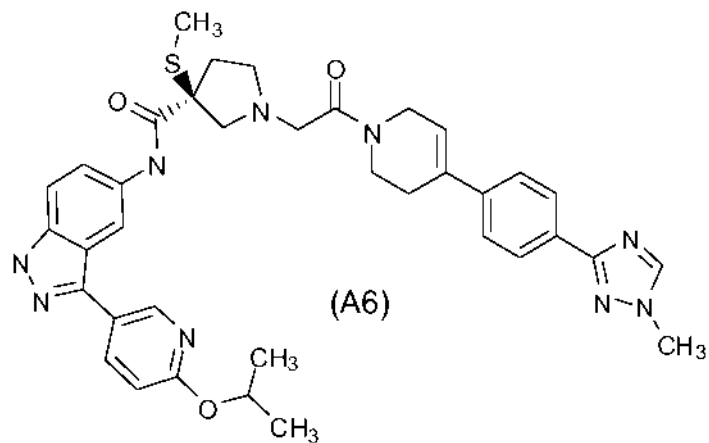






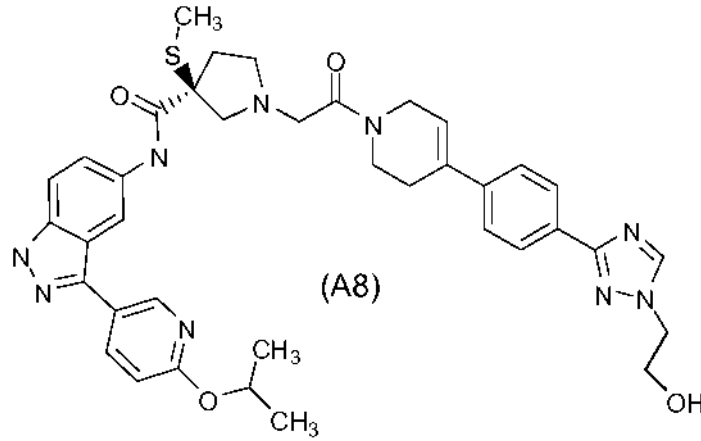


5 14. El compuesto de la reivindicación 13, que es:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. El compuesto de la reivindicación 13, que es:

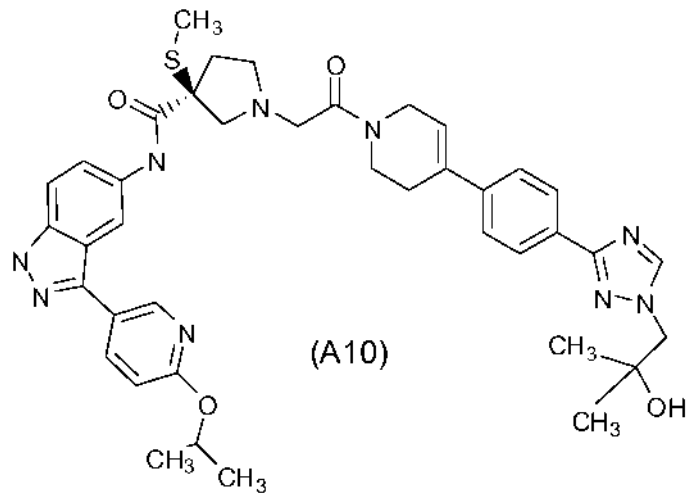


5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

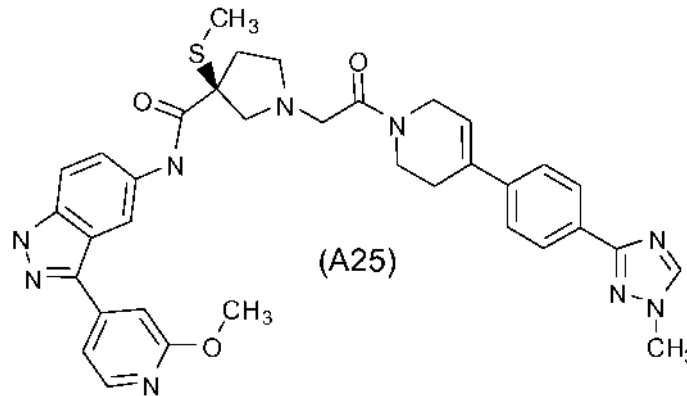
16. El compuesto de la reivindicación 13 que es:

10



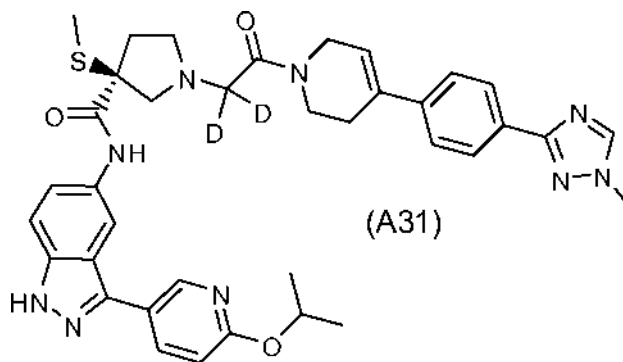
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 17. El compuesto de la reivindicación 13 que es:



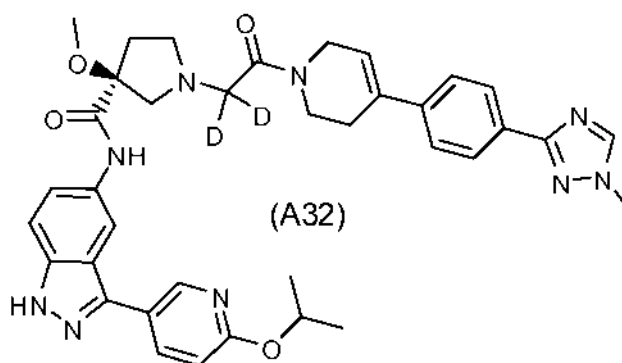
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

18. El compuesto de la Reivindicación 13 que es:



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

19. El compuesto de la reivindicación 13 que es:



10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de cualquier reivindicación anterior, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 21. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso en terapéutica.

20 22 Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo para:

- (a) su uso en el tratamiento del cáncer; o
- (b) su uso en el tratamiento del cáncer en donde dicho compuesto se utiliza con al menos un agente quimioterápico; o
- 25 (c) su uso en el tratamiento del cáncer en donde dicho compuesto se utiliza con al menos un agente quimioterápico y radioterapia; o
- (d) su uso en el tratamiento del cáncer en donde dicho compuesto se utiliza con al menos un agente quimioterápico seleccionado entre el grupo que consiste en: (1) taxanos, (2) compuestos coordinadores de platino, (3) inhibidores del factor de crecimiento epidérmico (EGF) que son anticuerpos, (4) inhibidores del EGF que son moléculas pequeñas, (5) inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) que son anticuerpos, (6) inhibidores de la VEGF cinasa que son moléculas pequeñas, (7) antagonistas del receptor de estrógenos o moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERM), (8) derivados de nucleósidos antitumorales, (9) epotilonas, (10) inhibidores de la topoisomerasa, (11) alcaloides de la vinca, (12) anticuerpos que son inhibidores de las integrinas $\alpha V\beta 3$, (13) antagonistas de folatos, (14) inhibidores de la ribonucleótido reductasa, (15) antraciclinas, (16) agentes biológicos; (17) inhibidores de la angiogénesis y/o supresores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) tales como la talidomida (o IMiD relacionados), (18) inhibidores de la bcr/abl cinasa, (19) inhibidores de la MEK1 y/o de la MEK2 que son moléculas pequeñas, (20) inhibidores del IGF-1 y del IGF-2 que son moléculas pequeñas, (21) inhibidores de molécula pequeña de las cinasas RAF y BRAF, (22) inhibidores de molécula pequeña de cinasas dependientes del ciclo celular tales como CDK1, CDK2, CDK4 y CDK6, (23) agentes alquilantes y (24) inhibidores de la farnesil-proteína-transferasa; o
- 40 (e) su uso en el tratamiento del cáncer en donde dicho compuesto se utiliza con al menos un inhibidor de la

transducción de señales; o

5 (f) su uso en el tratamiento del cáncer en donde dicho cáncer se selecciona entre el grupo que consiste en: cáncer de pulmón, cáncer pancreático, cáncer de colon, leucemias mieloides, cáncer tiroideo, síndrome mielodisplásico, carcinoma de vejiga, carcinoma epidérmico, melanoma, cáncer de mama, cáncer de próstata, cánceres de cabeza y cuello, cáncer ovárico, cáncer cerebral, cáncer de origen mesenquimatoso, sarcomas, tetracarcinomas, neuroblastomas, carcinomas renales, hepatomas, linfoma no Hodgkin, mieloma múltiple y carcinoma anaplásico de tiroides; o

10 (g) su uso en el tratamiento del cáncer en donde dicho cáncer se selecciona entre el grupo que consiste en: melanoma, cáncer pancreático, cáncer tiroideo, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de mama y cáncer ovárico; o

(h) su uso en el tratamiento del cáncer en donde dicho compuesto se utiliza con al menos un agente quimioterápico y en donde dicho cáncer se selecciona entre el grupo que consiste en: melanoma, cáncer pancreático, cáncer tiroideo, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de mama y cáncer ovárico; o

15 (i) su uso en el tratamiento del cáncer en donde que dicho compuesto se utiliza con agentes antihormonales y en donde dicho cáncer es el cáncer de mama dependiente de hormonas; o

(j) su uso en el tratamiento del cáncer en donde dicho compuesto se utiliza con agentes antihormonales y con al menos un agente quimioterápico y en donde dicho cáncer es el cáncer de mama dependiente de hormonas; o

20 (k) su uso en el tratamiento del cáncer donde que dicho cáncer se selecciona entre el grupo que consiste en cáncer cerebral, cáncer de próstata, síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide, leucemia mielógena aguda, leucemia mielomonocítica crónica, leucemia mielógena crónica, cáncer de vejiga, linfoma no Hodgkin, mieloma múltiple; o

25 (l) su uso en el tratamiento del cáncer en donde dicho compuesto se utiliza con al menos un agente quimioterápico y en donde dicho cáncer se selecciona entre el grupo que consiste en: cáncer cerebral, cáncer de próstata, síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide, leucemia mielógena aguda, leucemia mielomonocítica crónica, leucemia mielógena crónica, cáncer de vejiga, linfoma no Hodgkin, mieloma múltiple; o

(m) su uso en el tratamiento del cáncer en donde dicho compuesto se utiliza con temozolomida y en donde dicho cáncer es el cáncer cerebral; o

30 (n) su uso en la prevención del cáncer de mama dependiente de hormonas en donde dicho compuesto se utiliza con agentes antihormonales; o

(o) su uso en la prevención del cáncer de mama dependiente de hormonas en donde dicho compuesto se utiliza con agentes antihormonales y con al menos un agente quimioterápico.

23. El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.