

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 626 790**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)  
**A61K 31/437** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)  
**A61K 38/00** (2006.01)  
**C07F 9/6561** (2006.01)  
**C07K 5/062** (2006.01)  
**C07K 5/068** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.06.2014 PCT/EP2014/061779**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **18.12.2014 WO14198647**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.06.2014 E 14728949 (0)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.04.2017 EP 3008062**

54 Título: **Derivados de profármacos de triazlopiridinas sustituidas**

30 Prioridad:

**11.06.2013 EP 13171508**

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

**26.07.2017**

73 Titular/es:

**BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT**  
**(100.0%)**  
**Müllerstrasse 178**  
**13353 Berlin**

72 Inventor/es:

**SCHULZE, VOLKER;**  
**LERCHEN, HANS-GEORG;**  
**BIERER, DONALD;**  
**WENGNER, ANTJE MARGRET;**  
**SIEMEISTER, GERHARD;**  
**LIENAU, PHILIP;**  
**KRENZ, URSULA;**  
**KOSEMUND, DIRK;**  
**STÖCKIGT, DETLEF;**  
**BRÜNING, MICHAEL;**  
**LÜCKING, ULRICH y**  
**TEREBESI, ILDIKÓ**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 626 790 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Derivados de profármacos de triazolpiridinas sustituidas

La presente invención se relaciona con derivados de profármaco de inhibidores de la Mps-1 quinasa, con los procesos para su preparación y con su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades.

5 **Antecedentes de la invención**

La quinasa Mps-1 (del huso monopolar 1) (que también se conoce como quinasa de tirosina y treonina, TTK) es una quinasa de Ser/Thr con especificidad doble que cumple una función fundamental en la activación del punto de verificación de la mitosis (también conocido como punto de verificación del huso o punto de verificación del ensamblaje del huso), que permite asegurar una segregación apropiada de los cromosomas durante la mitosis [Abrieu A y col., Cell, 2001, 106, 83-93]. Es necesario que en cada célula en división tenga lugar una separación equitativa de los cromosomas replicados entre las células hijas. Una vez que comienza la mitosis, los cromosomas se unen a los microtúbulos del aparato del huso a través de sus cinetocoros. El punto de verificación de la mitosis es un mecanismo de vigilancia que presenta actividad siempre que hay cinetocoros no unidos presentes, por lo que impide que las células en mitosis ingresen en la anafase, y que de esta manera completen la división los cromosomas no unidos [Suijkerbuijk SJ y Kops GJ, Biochemica et Biophysica Acta, 2008, 1786, 24-31; Musacchio A y Salmon ED, Nat Rev Mol Cell Biol., 2007, 8, 379-93]. Una vez que los cinetocoros están unidos al huso mitótico de una manera anfitélica correcta, es decir, bipolar, se cumple con la verificación y la célula ingresa en la anafase y procede en la mitosis. El punto de verificación de la mitosis consiste en una red compleja de diversas proteínas esenciales, incluyendo miembros de las familias MAD (con deficiencias en la detención de la mitosis, MAD 1-3) y Bub (con una brotación no inhibida por el benzimidazol, Bub 1-3), la proteína motora CENP-E, la quinasa Mps-1 y otros componentes, muchos de los cuales se sobreexpresan en las células (por ejemplo, las células cancerosas) y los tejidos en proliferación [Yuan B y col., Clinical Cancer Research, 2006, 12, 405-10]. La función esencial de la actividad de la quinasa Mps-1 en la señalización del punto de verificación de la mitosis ha sido demostrada a través de un silenciamiento con ARNph, por medio de la genética química y con inhibidores químicos de la quinasa Mps-1 [Jelluma N y col., PLoS ONE, 2008, 3, e2415; Jones MH y col., Current Biology, 2005, 15, 160-65; Dorer RK y col., Current Biology, 2005, 15, 1070-76; Schmidt M y col., EMBO Reports, 2005, 6, 866-72].

Hay numerosas evidencias que permiten establecer una relación entre una función reducida pero incompleta del punto de verificación de la mitosis y la aneuploidía y la tumorigénesis [Weaver BA y Cleveland DW, Cancer Research, 2007, 67, 10103-5; King RW, Biochimica et Biophysica Acta, 2008, 1786, 4-14]. En contraste, se ha reconocido que la inhibición completa del punto de verificación de la mitosis da como resultado la agregación severamente inapropiada de los cromosomas de las células tumorales y la inducción de la apoptosis en ellas [Kops GJ y col., Nature Reviews Cancer, 2005, 5, 773-85; Schmidt M y Medema RH, Cell Cycle, 2006, 5, 159-63; Schmidt M y Bastians H, Drug Resistance Updates, 2007, 10, 162-81].

Entonces, la anulación del punto de verificación de la mitosis a través de la inhibición farmacológica de la quinasa Mps-1 o de otros componentes del punto de verificación de la mitosis representa un nuevo abordaje para el tratamiento de trastornos proliferativos, incluyendo los tumores sólidos, tales como los carcinomas, los sarcomas, las leucemias o los tumores malignos linfáticos, o de otros trastornos asociados a una proliferación celular descontrolada.

En los antecedentes técnicos se han desvelado diversos compuestos que presentan un efecto de inhibición sobre la quinasa Mps-1. En WO 2009/024824 A1 se desvelan 2-anilino-purin-8-onas como inhibidores de Mps-1 que pueden usarse en el tratamiento de trastornos proliferativos. En WO 2010/124826 A1 se desvelan compuestos de imidazoquinoxalina sustituida como inhibidores de la quinasa Mps-1 o de TTK. En WO 2011/026579 A1 se desvelan aminoquinoxalinas sustituidas como inhibidores de Mps-1. En WO2011/157688(A1), WO2011/063908(A1), WO2011/064328(A1), WO2011063907(A1) y WO2012/143329(A1) se divulgan compuestos triazolpiridina sustituidos como inhibidores de la quinasa Mps-1.

Las solicitudes de patente mencionadas previamente relacionadas con las [1,2,4]-triazol-[1,5- $\alpha$ ]-piridinas se centran en la eficacia de los compuestos en la inhibición de la Mps-1 quinasa, expresada por la concentración inhibidora medio máxima (CI<sub>50</sub>) de los compuestos. Por ejemplo, en WO 2011/063908 A1 se midió la eficacia de inhibición de la Mps-1 quinasa en un ensayo de Mps-1 quinasa con una concentración de 10  $\mu$ M de adenosina trifosfato (ATP). La concentración celular de ATP en mamíferos se encuentra en el intervalo milimolar. Por ello, es importante que un fármaco también sea eficaz para inhibir la Mps-1 quinasa en un ensayo de quinasa con una concentración de ATP en el intervalo milimolar, por ejemplo, ATP 2 mM, con el fin de lograr potencialmente un efecto antiproliferativo en un ensayo celular.

Además, como es de conocimiento de un experto en la materia, hay muchos más factores determinantes de las posibilidades como fármaco de un compuesto. El objetivo de un desarrollo preclínico es evaluar, por ejemplo, los parámetros de seguridad, toxicidad, farmacocinética y metabolismo antes de los ensayos clínicos en humanos. Un factor importante para evaluar las posibilidades como fármaco de un compuesto es la estabilidad metabólica. La estabilidad metabólica de un compuesto se puede determinar, por ejemplo, por incubación del compuesto con una suspensión de microsomas de hígado, por ejemplo, una rata, un perro y/o un ser humano (para más detalles, véase

la sección experimental).

Otro factor importante para evaluar las posibilidades como fármaco de un compuesto para el tratamiento de cáncer es la inhibición de la proliferación celular que puede determinarse, por ejemplo, en un ensayo de proliferación de células HeLa (para más detalles, véase la sección experimental).

5 La administración exitosa de un fármaco a un paciente también es de importancia crítica en el tratamiento de trastornos. El uso de muchos fármacos clínicos con propiedades bioactivas conocidas está limitado por la muy baja solubilidad en agua de los fármacos, lo cual dificulta, por ejemplo, la administración por vía intravenosa del ingrediente activo.

10 La administración por vía intravenosa (i.v.) de una medicación se refiere al proceso de suministrar la medicación directamente en la vena de un paciente. Los procedimientos de administración i.v. de una medicación pueden incluir suministrar la medicación por inyección rápida (empuje) en la vena usando una jeringa, suministrar la medicación de manera intermitente sobre un tiempo específico usando una línea i.v. secundaria o suministrar la medicación de manera continua mezclada en la solución i.v. principal.

15 El propósito primario de administrar medicaciones por vía i.v. es iniciar una respuesta sistémica rápida a la medicación. Es una de las maneras más rápidas para administrar la medicación. El fármaco estará disponible inmediatamente en el cuerpo. Es más fácil controlar cantidad real del fármaco suministrado en el cuerpo cuando se usa el procedimiento i.v. y también es más sencillo mantener los niveles de fármaco en la sangre para la respuesta terapéutica.

20 Como resultado de una baja solubilidad en agua, muchos fármacos, a menudo se formulan en vehículos farmacéuticos de codisolventes o como profármacos.

25 Un profármaco es un fármaco activa que es transformada químicamente en un derivado que en virtud de un ataque químico o enzimático se convierte en el fármaco parental dentro del cuerpo antes o después de alcanzar el sitio de acción. El procedimiento de convertir un fármaco activa en una forma inactiva se denomina latenciación del fármaco. Los profármacos pueden ser profármacos y bioprecusores unidos a transportadores. El profármaco unido a un transportador o vehículo resulta de la unión transitoria de la molécula activa con un grupo transportador. Dichos profármacos son menos activos o son inactivas en comparación con el fármaco parental activo. La porción transportadora se seleccionará por su falta de toxicidad y por su capacidad para asegurar la liberación del principio activo con una cinética eficaz. Por otro lado, los bioprecusores son el resultado de una modificación molecular del propio principio activo por generación de una molécula nueva que puede constituir el sustrato de las enzimas metabolizantes que liberan al principio activo como un metabolito.

30 Los profármacos se preparan con el fin de alterar la farmacocinética del fármaco, mejorar la estabilidad y la solubilidad, disminuir la toxicidad, aumentar la especificidad y/o aumentar la duración del efecto farmacológico del fármaco. Al alterar la farmacocinética del fármaco aumenta la biodisponibilidad por un incremento en la absorción, distribución, biotransformación y/o excreción del fármaco.

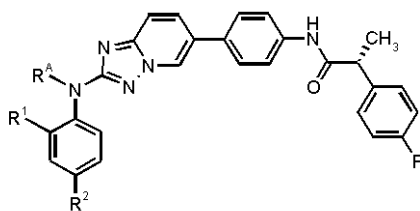
35 Cuando se diseñan los profármacos, es importante considerar los siguientes factores: a) el enlace entre el vehículo y el fármaco habitualmente es un enlace covalente, b) el profármaco es inactiva o menos activa que el principio activo, c) la síntesis del profármaco no deberá ser costosa, d) el profármaco debe ser un derivado reversible o biorreversible del fármaco y e) la porción de vehículo no debe ser tóxica y debe ser inactiva cuando es liberada.

40 Los profármacos habitualmente se preparan por: a) formación de ésteres, hemiésteres, ésteres carbonato, ésteres nitrato, amidas, ácidos hidroxámicos, carbamatos, iminas, bases de Mannich y enaminas del fármaco activo, b) funcionalización del fármaco con grupos funcionales azo, glucósido, péptido y éter, c) uso de polímeros, sales, complejos, fosforamidas, las formas de acetales, hemiacetales y cetales del fármaco (por ejemplo, véase Andrejus Korolkovas, "Essentials of Medicinal Chemistry", páginas 97-118).

45 Por ello, un objeto de la presente invención era identificar un compuesto inhibidor de la Mps-1 quinasa o un derivado profármaco del mismo que se caracteriza por una elevada similitud con el fármaco y que pudiera ser administrada por vía intravenosa.

### **Resumen de la invención**

La presente invención se relaciona con los compuestos de fórmula general (I):



(I)

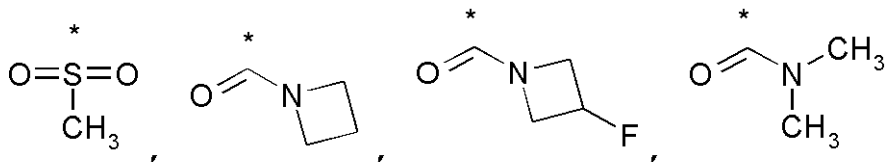
en la que:

R<sup>A</sup> representa un grupo seleccionado entre:

- 5  
 -C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-N(H)R<sup>3</sup>,  
 -C(=O)-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>,  
 -C(=O)-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(H)R<sup>3</sup>,  
 -C(=O)-O-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-O-P(=O)(OH)<sub>2</sub>,  
 -C(=O)-O-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-O-C(=O)-R<sup>8</sup>,  
 10 -C(=O)-O-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-O-C(=O)-CH(R<sup>6</sup>)-NH-C(=O)-R<sup>9</sup>;

R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado entre metoxi- y 2,2,2-trifluoroetoxi-;

R<sup>2</sup> representa un grupo seleccionado entre:



en la que "\*" indica el punto de unión al anillo fenilo al que se une R<sup>2</sup>;

15 R<sup>3</sup> representa un grupo seleccionado entre:

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>,

heterocicloalquilo de entre 4 y 7 miembros;

estando dicho grupo opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un grupo seleccionado entre:

20 -OH, -NH<sub>2</sub>, -N(H)R<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)R<sup>11</sup>, -O-P(=O)(OH)<sub>2</sub>;

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, en forma independiente entre sí, representan un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

o

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos, forman un anillo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>;

25 R<sup>6</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

R<sup>7</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo -C(=O)R<sup>9</sup>;

R<sup>8</sup> representa un grupo seleccionado entre:

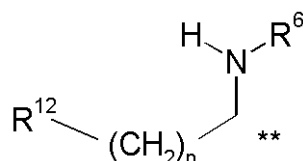
alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>,

heterocicloalquilo de entre 4 y 7 miembros;

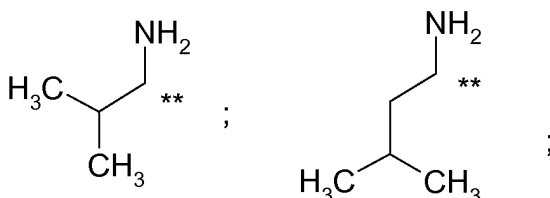
30 estando dicho grupo opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un grupo seleccionado entre:

-OH, -NH<sub>2</sub>, -N(H)R<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)R<sup>11</sup>, -O-P(=O)(OH)<sub>2</sub>;

R<sup>9</sup> representa un grupo



o R<sup>9</sup> representa un grupo seleccionado de:



en la que "\*" indica el punto de unión al grupo carbonilo al que se une R<sup>9</sup>;

5 R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup>, en forma independiente entre sí, representan un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, o

R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de entre 4 y 7 miembros;

R<sup>12</sup> representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, -OH, -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -NH-C(=NH)-NH<sub>2</sub>;

10 n es el número entero 0, 1, 2, 3 o 4;

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

### **Descripción detallada de la invención**

Los términos mencionados en el presente texto tienen preferentemente los siguientes significados:

La expresión "átomo de halógeno" o "halo-" debe entenderse como un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

15 La expresión "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" debe entenderse preferentemente como un grupo hidrocarburo monovalente lineal o ramificado, saturado que tiene 1, 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono, por ejemplo un grupo metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, *iso*-propilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *iso*-pentilo, 2-metilbutilo, 1-metilbutilo, 1-etilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, *neo*-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 2-etilbutilo, 1-etilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, o 1,2-dimetilbutilo, o un isómero del mismo. Particularmente, dicho grupo tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono ("alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>"), por ejemplo, un grupo metilo, etilo, propilo, butilo, *iso*-propilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, más particularmente 1, 2 o 3 átomos de carbono ("alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>"), por ejemplo, un grupo metilo, etilo, *n*-propil- o *iso*-propilo.

25 La expresión "alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" preferentemente significa un grupo de hidrocarburo bivalente saturado, lineal o ramificado, que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, por ejemplo un grupo metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, *iso*-propileno, *iso*-butileno, *sec*-butileno, *terc*-butileno, *iso*-pentileno, 2-metilbutileno, 1-metilbutileno, 1-etilpropileno, 1,2-dimetilpropileno, *neo*-pentileno, 1,1-dimetilpropileno, 4-metilpentileno, 3-metilpentileno, 2-metilpentileno, 1-metilpentileno, 2-etilbutileno, 1-etilbutileno, 3,3-dimetilbutileno, 2,2-dimetilbutileno, 1,1-dimetilbutileno, 2,3-dimetilbutileno, 1,3-dimetilbutileno o 1,2-dimetilbutileno, o un isómero de los mismos. En particular, dicho grupo tiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono ("alquileo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>"), por ejemplo, un grupo metileno, etileno, propileno, butileno, *iso*-propileno, *iso*-butileno, *sec*-butileno, *terc*-butileno, más particularmente tiene 2, 3 o 4 átomos de carbono ("alquileo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>"), por ejemplo, un grupo etileno, propileno-, *iso*-propileno, butileno o *iso*-butileno.

35 La expresión "halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" debe entenderse preferentemente como un grupo hidrocarburo monovalente lineal o ramificado saturado en el cual el término "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" tiene los valores que se definen precedentemente, y en el cual uno o más átomos de hidrógeno se reemplaza, de igual o diferente manera, por un átomo de halógeno. Particularmente, dicho átomo de halógeno es F. Dicho grupo halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> es, por ejemplo, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, o -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

40 La expresión "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" preferentemente significa un grupo monovalente, saturado, lineal o ramificado, de la fórmula -O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que la expresión "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" es como se ha definido anteriormente, por ejemplo, un grupo metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *terc*-butoxi, *sec*-butoxi, pentoxi, *iso*-pentoxi o *n*-hexoxi, o un isómero de los mismos.

La expresión "halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" preferentemente significa un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> monovalente, saturado, lineal o ramificado, como se definió anteriormente, en el cual uno o más de los átomos de hidrógeno es reemplazado, de manera idéntica o diferente, por un átomo de halógeno. En particular, dicho átomo de halógeno es F. Dicho grupo halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> es, por ejemplo, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>F, -OCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> o -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

- 5 La expresión "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" debe entenderse preferentemente como un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> monovalente, saturado, ramificado o lineal, como se define precedentemente, en el cual uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplaza, de igual o diferente manera, por un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, como se define precedentemente, por ejemplo un grupo metoxialquilo, etoxialquilo, propiloxialquilo, iso-propoxialquilo, butoxialquilo, iso-butoxialquilo, *tert*-butoxialquilo, *sec*-butoxialquilo, pentiloxialquilo, iso-pentiloxialquilo, hexiloxialquilo, o un isómero del mismo.
- 10 La expresión "halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" debe entenderse preferentemente como un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado monovalente saturado, como se define precedentemente, en el cual uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplaza, de igual o diferente manera, por un átomo de halógeno. Particularmente, dicho átomo de halógeno es F. Dicho grupo halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> es, por ejemplo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.
- 15 La expresión "alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>" debe entenderse preferentemente como un grupo hidrocarburo monovalente lineal o ramificado, que contiene una o más uniones dobles, y el cual tiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, más particularmente 2 o 3 átomos de carbono ("alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>"), debiéndose entender que en el caso en el cual dicho grupo alqueno contiene más de una unión doble, luego dichas uniones dobles pueden estar aisladas o conjugadas entre sí. Dicho grupo alqueno es, por ejemplo, un grupo vinilo, alilo, (E)-2-metilvinilo, (Z)-2-metilvinilo, homoalilo, (E)-but-2-enilo, (Z)-but-2-enilo, (E)-but-1-enilo, (Z)-but-1-enilo, pent-4-enilo, (E)-pent-3-enilo, (Z)-pent-3-enilo, (E)-pent-2-enilo, (Z)-pent-2-enilo, (E)-pent-1-enilo, (Z)-pent-1-enilo, hex-5-enilo, (E)-hex-4-enilo, (Z)-hex-4-enilo, (E)-hex-3-enilo, (Z)-hex-3-enilo, (E)-hex-2-enilo, (Z)-hex-2-enilo, (E)-hex-1-enilo, (Z)-hex-1-enilo, isopropenilo, 2-metilprop-2-enilo, 1-metilprop-2-enilo, 2-metilprop-1-enilo, (E)-1-metilprop-1-enilo, (Z)-1-metilprop-1-enilo, 3-metilbut-3-enilo, 2-metilbut-3-enilo, 1-metilbut-3-enilo, 3-metilbut-2-enilo, (E)-2-metilbut-2-enilo, (Z)-2-metilbut-2-enilo, (E)-1-metilbut-2-enilo, (Z)-1-metilbut-2-enilo, (E)-3-metilbut-1-enilo, (Z)-3-metilbut-1-enilo, (E)-2-metilbut-1-enilo, (Z)-2-metilbut-1-enilo, (E)-1-metilbut-1-enilo, (Z)-1-metilbut-1-enilo, 1,1-dimetilprop-2-enilo, 1-etilprop-1-enilo, 1-propilvinilo, 1-isopropilvinilo, 4-metilpent-4-enilo, 3-metilpent-4-enilo, 2-metilpent-4-enilo, 1-metilpent-4-enilo, 4-metilpent-3-enilo, (E)-3-metilpent-3-enilo, (Z)-3-metilpent-3-enilo, (E)-2-metilpent-3-enilo, (Z)-2-metilpent-3-enilo, (E)-1-metilpent-3-enilo, (Z)-1-metilpent-3-enilo, (E)-4-metilpent-2-enilo, (Z)-4-metilpent-2-enilo, (E)-3-metilpent-2-enilo, (Z)-3-metilpent-2-enilo, (E)-2-metilpent-2-enilo, (Z)-2-metilpent-2-enilo, (E)-1-metilpent-2-enilo, (Z)-1-metilpent-2-enilo, (E)-4-metilpent-1-enilo, (Z)-4-metilpent-1-enilo, (E)-3-metilpent-1-enilo, (Z)-3-metilpent-1-enilo, (E)-2-metilpent-1-enilo, (Z)-2-metilpent-1-enilo, (E)-1-metilpent-1-enilo, (Z)-1-metilpent-1-enilo, 3-etilbut-3-enilo, 2-etilbut-3-enilo, 1-etilbut-3-enilo, (E)-3-etilbut-2-enilo, (Z)-3-etilbut-2-enilo, (E)-2-etilbut-2-enilo, (Z)-2-etilbut-2-enilo, (E)-1-etilbut-2-enilo, (Z)-1-etilbut-2-enilo, (E)-3-etilbut-1-enilo, (Z)-3-etilbut-1-enilo, 2-etilbut-1-enilo, (E)-1-etilbut-1-enilo, (Z)-1-etilbut-1-enilo, 2-propilprop-2-enilo, 1-propilprop-2-enilo, 2-isopropilprop-2-enilo, 1-isopropilprop-2-enilo, (E)-2-propilprop-1-enilo, (Z)-2-propilprop-1-enilo, (E)-1-propilprop-1-enilo, (Z)-1-propilprop-1-enilo, (E)-2-isopropilprop-1-enilo, (Z)-2-isopropilprop-1-enilo, (E)-1-isopropilprop-1-enilo, (Z)-1-isopropilprop-1-enilo, (E)-3,3-dimetilprop-1-enilo, (Z)-3,3-dimetilprop-1-enilo, 1-(1,1-dimetiletil)etenilo, buta-1,3-dienilo, penta-1,4-dienilo, hexa-1,5-dienilo, o metilhexadienilo. Particularmente, dicho grupo es vinilo o alilo.
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40 La expresión "alquino C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>" debe entenderse preferentemente como un grupo hidrocarburo monovalente lineal o ramificado que contiene una o más uniones triples, y que contiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, particularmente 2 o 3 átomos de carbono ("alquino C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>"). Dicho grupo alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> es, por ejemplo, un grupo etinilo, prop-1-inilo, prop-2-inilo, but-1-inilo, but-2-inilo, but-3-inilo, pent-1-inilo, pent-2-inilo, pent-3-inilo, pent-4-inilo, hex-1-inilo, hex-2-inilo, hex-3-inilo, hex-4-inilo, hex-5-inilo, 1-metilprop-2-inilo, 2-metilbut-3-inilo, 1-metilbut-3-inilo, 1-metilbut-2-inilo, 3-metilbut-1-inilo, 1-etilprop-2-inilo, 3-metilpent-4-inilo, 2-metilpent-4-inilo, 1-metilpent-4-inilo, 2-metilpent-3-inilo, 1-metilpent-3-inilo, 4-metilpent-2-inilo, 1-metilpent-2-inilo, 4-metilpent-1-inilo, 3-metilpent-1-inilo, 2-etilbut-3-inilo, 1-etilbut-3-inilo, 1-etilbut-2-inilo, 1-propilprop-2-inilo, 1-isopropilprop-2-inilo, 2,2-dimetilbut-3-inilo, 1,1-dimetilbut-3-inilo, 1,1-dimetilbut-2-inilo, o 3,3-dimetilbut-1-inilo. Particularmente, dicho grupo alquino es etinilo, prop-1-inilo, o prop-2-inilo.
- 45
- 50 La expresión "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>" se refiere a un anillo de hidrocarburo monocíclico, monovalente, saturado, que contiene 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono. Dicho grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> es por ejemplo un anillo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. En particular, dicho anillo contiene 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono ("cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>").
- 55 La expresión "cicloalqueno C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>" preferentemente significa un anillo de hidrocarburo monocíclico, monovalente, que contiene 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono y uno o dos enlaces dobles, conjugados o no, según lo permita el tamaño de dicho anillo cicloalqueno. En particular, dicho anillo contiene 4, 5 o 6 átomos de carbono ("cicloalqueno C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>"). Dicho grupo cicloalqueno C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> es por ejemplo un grupo ciclobutenilo, cicloentenilo o ciclohexenilo.
- 60 La expresión "heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros", significa un anillo de hidrocarburo monocíclico o bicíclico, monovalente, saturado, que contiene 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 átomos de carbono, y uno o más grupos que contienen heteroátomos seleccionados entre: C(=O), O, S, S(=O), S(=O)<sub>2</sub>, N(R<sup>a</sup>), en el que R<sup>a</sup> representa un átomo de

hidrógeno, o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; donde es posible que dicho grupo heterocicloalquilo se una al resto de la molécula por medio de cualquiera de los átomos de carbono o, si está presente, del átomo de nitrógeno.

5 En particular, dicho heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros puede contener 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, y uno o más de los grupos que contienen heteroátomos mencionados previamente (un "heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros"), más particularmente dicho heterocicloalquilo puede contener 5 o 6 átomos de carbono, y uno o más de los grupos que contienen heteroátomos mencionados previamente (un "heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros").

10 En particular, y en un sentido no taxativo, dicho heterocicloalquilo puede ser un anillo de 4 miembros, tal como un azetidino, oxetano, o un anillo de 5 miembros, tal como tetrahidrofuranilo, dioxolinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, o un anillo de 6 miembros, tal como tetrahidropirano, piperidinilo, morfolinilo, ditiano, tiomorfolinilo, piperazinilo o tritiano, o un anillo de 7 miembros, tal como, por ejemplo, un anillo diazepano.

15 La expresión "heterocicloalqueno de 4 a 10 miembros", significa un anillo de hidrocarburo monocíclico o bicíclico, monovalente, insaturado, que contiene 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 átomos de carbono, y uno o más grupos que contienen heteroátomos seleccionados entre: C(=O), O, S, S(=O), S(=O)<sub>2</sub>, N)R<sup>a</sup>), en el que R<sup>a</sup> representa un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; donde es posible que dicho grupo heterocicloalqueno se una al resto de la molécula por medio de cualquiera de los átomos de carbono o, si está presente, del átomo de nitrógeno. Los ejemplos de dicho heterocicloalqueno pueden contener una o más uniones dobles, por ejemplo, un grupo 4*H*-pirano, 2*H*-pirano, 3*H*-diazirino, 2,5-dihidro-1*H*-pirrolo, [1,3]dioxolilo, 4*H*-[1,3,4]tiadiazino, 2,5-dihidrofuranilo, 2,3-dihidrofuranilo, 2,5-dihidrotiofeno, 2,3-dihidrotiofeno, 4,5-dihidrooxazolilo o 4*H*-[1,4]tiazino.

20 El término "arilo" debe entenderse preferentemente como un anillo hidrocarburo mono, bi o tricíclico monovalente aromático que tiene 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 átomos de carbono (un grupo "arilo C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>"), particularmente un anillo que tiene 6 átomos de carbono (un grupo "arilo C<sub>6</sub>"), por ejemplo un grupo fenilo o un anillo que tiene 9 átomos de carbono (un grupo "arilo C<sub>9</sub>"), por ejemplo un grupo indano o indenilo, o un anillo que tiene 10 átomos de carbono (un grupo "arilo C<sub>10</sub>"), por ejemplo un grupo tetralinilo, dihidronaftilo, o naftilo, o un grupo bifenilo (un grupo "arilo C<sub>12</sub>") o un anillo que tiene 13 átomos de carbono, (un grupo "arilo C<sub>13</sub>"), por ejemplo un grupo fluorenilo, o un anillo que tiene 14 átomos de carbono, (un grupo "arilo C<sub>14</sub>"), por ejemplo un grupo antraceno. Preferentemente, el grupo arilo es un grupo fenilo.

30 El término "heteroarilo" se entiende preferentemente como un sistema de anillos monovalente, mono, bi o tricíclico aromático que tiene 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 átomos del anillo (un grupo "heteroarilo de 5 a 14 miembros"), particularmente 5 o 6 o 9 o 10 átomos, y el cual contiene al menos un heteroátomo el cual puede ser idéntico o diferente, donde dicho heteroátomo es tal como oxígeno, nitrógeno o azufre, y además en cada caso puede ser benzocondensado. Particularmente, heteroarilo se selecciona entre tienilo, furano, pirrolo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tia-4*H*-pirazolilo *etc.*, y benzo derivados de los mismos, tales como, por ejemplo, benzofuranilo, benzotieno, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, *etc.*; o piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, *etc.*, y benzo derivados de los mismos, tales como, por ejemplo, quinolinilo, quinazolinilo, isoquinolinilo, *etc.*; o azocinilo, indolizino, purinilo, *etc.*, y benzo derivados de los mismos; o cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazino, fenotiazino, fenoxazinilo, xantenilo, o oxepinilo, *etc.*

40 En general, y a menos que se mencione de otra manera, los radicales heteroarílico o heteroarilénico incluyen todas las formas isoméricas posibles de los mismos, por ejemplo, los isómeros de posición de los mismos. Por consiguiente, a efectos de un ejemplo ilustrativo no restrictivo, el término piridilo incluye piridin-2-ilo, piridin-3-ilo y piridin-4-ilo; o el término tienilo incluye tien-2-ilo y tien-3-ilo. Preferentemente, el grupo heteroarilo es un grupo piridinilo.

45 El término "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", según se utiliza a lo largo de este texto, por ejemplo, en el contexto de la definición de "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", o "haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" debe entenderse como un grupo alquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 1 a 6, por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Debe entenderse además que dicho término "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" debe interpretarse como cualquier subintervalo comprendido por el mismo, por ejemplo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; particularmente C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; más particularmente C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, en el caso de "haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" o "haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" aún más particularmente C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>.

50 De manera similar, según se utiliza en el presente documento, el término "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", según se utiliza a lo largo de este texto, por ejemplo, en el contexto de las definiciones de "alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>" y "alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", debe entenderse como un grupo alqueno o un grupo alquino que tiene un número finito de átomos de carbono de 2 a 6, por ejemplo 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono. Debe entenderse además que dicho término "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>" debe interpretarse como cualquier subintervalo comprendido por el mismo, por ejemplo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>; particularmente C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>.

55 Además, según se utiliza en el presente documento, el término "C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>", según se utiliza a lo largo de este texto, por ejemplo, en el contexto de la definición de "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>", debe entenderse como un grupo cicloalquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 3 a 7, por ejemplo 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono. Debe entenderse además que dicho término "C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>" debe interpretarse como cualquier subintervalo comprendido por el mismo, por

ejemplo, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>; particularmente C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>.

5 Como se lo usa en el presente documento, la expresión "grupo saliente" hace referencia a un átomo o un grupo de átomos que es desplazado en una reacción química, en forma de una especie estable que arrastra los electrones del enlace. Preferentemente, el grupo saliente se selecciona del grupo que comprende un grupo halógeno, particularmente cloro, bromo o yodo, metanosulfoniloxilo, p-toluenosulfoniloxilo, trifluorometanosulfoniloxilo, nonafluorobutanosulfoniloxilo, (4-bromo-benceno)sulfoniloxilo, (4-nitro-benceno)sulfoniloxilo, (2-nitro-benceno)-sulfoniloxilo, (4-isopropil-benceno)sulfoniloxilo, (2,4,6-tri-isopropil-benceno)-sulfoniloxilo, (2,4,6-trimetil-benceno)sulfoniloxilo, (4-*terc*-butil-benceno)sulfoniloxilo, bencenosulfoniloxilo y (4-metoxi-benceno)sulfoniloxilo.

10 Según se usa en el presente documento, el término "PG<sup>1</sup>" se refiere a un grupo protector para grupos hidroxilo, por ejemplo, un grupo TMS o un grupo TBDPS, como se describe por ejemplo en T.W. Greene y P.G.M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, Wiley 1999 (TMS = trimetilsililo, TBDPS = *terc*-butildifenilsililo).

Según se usa en el presente documento, el término "PG<sup>2</sup>" se refiere a un grupo protector para grupos amino por ejemplo un grupo Boc como se describe, por ejemplo, en T.W. Greene y P.G.M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, Wiley 1999 (Boc = *terc*-butiloxicarbonilo).

15 Según se usa en el presente documento, la expresión "una o más veces", por ejemplo, en la definición de los sustituyentes de los compuestos de las fórmulas generales de la presente invención, ha de interpretarse como "una, dos, tres, cuatro o cinco veces", particularmente una, dos, tres o cuatro veces, más particularmente una, dos o tres veces, más particularmente una o dos veces".

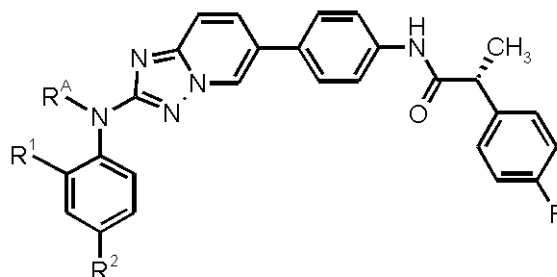
20 Los compuestos A1, A2, A3, A4 y A5, definidos en la Sección Experimental, son inhibidores muy eficaces de Mps-1. Sorprendentemente se encontró que estos compuestos se caracterizan por:

- una CI<sub>50</sub> menor o igual a 1 nM (más potente que 1 nM) en un ensayo de Mps-1 quinasa con una concentración de ATP 10 μM, y
- una CI<sub>50</sub> menor que 2 nM (más potente que 2 nM) en un ensayo de Mps-1 quinasa con una concentración de ATP 2 mM, y
- 25 - una biodisponibilidad oral máxima (F<sub>máx</sub>) en ratas que es mayor que un 70 % determinada por medio de microsomas de hígado de rata como se describirá más adelante, y
- una biodisponibilidad oral máxima (F<sub>máx</sub>) en perros que es mayor que un 50 % determinada por medio de microsomas de hígado de perro como se describirá más adelante, y
- una biodisponibilidad oral máxima (F<sub>máx</sub>) en humanos que es mayor que un 60 % determinada por medio de microsomas de hígado humanos como se describirá más adelante, y
- 30 - una CI<sub>50</sub> menor que 400 nM en un ensayo de proliferación de células HeLa como se describirá más adelante.

Sin embargo, estos compuestos solamente tienen una solubilidad limitada en agua y en medios fisiológicos, lo cual dificulta su administración por vía intravenosa.

35 De acuerdo con un primer aspecto, la presente invención se relaciona con derivados de profármaco que presentan una mayor solubilidad en agua y en medios fisiológicos que los compuestos A1, A2, A3, A4 y A5, lo cual las vuelve adecuadas para el uso terapéutico, en especial para una administración por vía intravenosa.

Los derivados de profármaco se definen por la fórmula general (I)



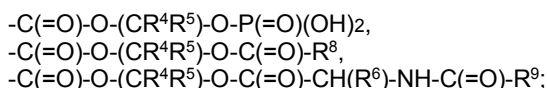
(I)

40 en la que:

R<sup>A</sup> representa un grupo seleccionado entre:

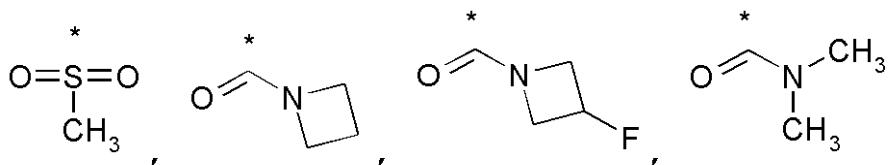
- C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-N(H)R<sup>3</sup>,
- C(=O)-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-N(R<sub>6</sub>)R<sup>7</sup>,
- C(=O)-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(H)R<sup>3</sup>,





R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado entre metoxi- y 2,2,2-trifluoroetoxi-;

5 R<sup>2</sup> representa un grupo seleccionado entre:



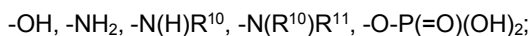
en la que "\*" indica el punto de unión al anillo fenilo al que se une R<sup>2</sup>;

R<sup>3</sup> representa un grupo seleccionado entre:

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>,

10 heterocicloalquilo de entre 4 y 7 miembros;

estando dicho grupo opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un grupo seleccionado entre:



15 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, en forma independiente entre sí, representan un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

o

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos, forman un anillo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>6</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

R<sup>7</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo -C(=O)R<sup>9</sup>;

20 R<sup>8</sup> representa un grupo seleccionado entre:

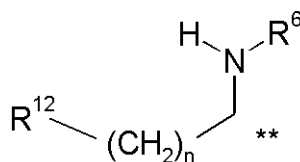
alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>,

heterocicloalquilo de entre 4 y 7 miembros;

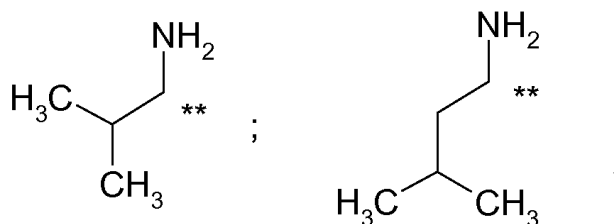
estando dicho grupo opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un grupo seleccionado entre:

25 -OH, -NH<sub>2</sub>, -N(H)R<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)R<sup>11</sup>, -O-P(=O)(OH)<sub>2</sub>;

R<sup>9</sup> representa un grupo



o R<sup>9</sup> representa un grupo seleccionado entre:



en la que "\*" indica el punto de unión al grupo carbonilo al que se une R<sup>9</sup>;

R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup>, en forma independiente entre sí, representan un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, o

5 R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de entre 4 y 7 miembros;

R<sup>12</sup> representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, -OH, -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -NH-C(=NH)-NH<sub>2</sub>;

n es el número entero 0, 1, 2, 3 o 4;

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

10 En una forma de realización preferida,

R<sup>A</sup> representa un grupo seleccionado entre:

15 -C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-N(H)R<sup>3</sup>,  
 -C(=O)-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(H)R<sup>3</sup>,  
 -C(=O)-O-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-O-P(=O)(OH)<sub>2</sub>,  
 -C(=O)-O-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-O-C(=O)-R<sup>8</sup>,  
 -C(=O)-O-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-O-C(=O)-CH(R<sup>6</sup>)-NH-C(=O)-R<sup>9</sup>.

En otra forma de realización preferida, R<sup>A</sup> representa un grupo seleccionado entre

20 -C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-N(H)R<sup>3</sup>,  
 -C(=O)-O-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-O-P(=O)(OH)<sub>2</sub>,  
 -C(=O)-O-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-O-C(=O)-R<sup>8</sup>,  
 -C(=O)-O-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-O-C(=O)-CH(R<sup>6</sup>)-NH-C(=O)-R<sup>9</sup>.

En otra realización preferida, R<sup>A</sup> representa un grupo seleccionado entre

25 -C(=O)-O-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-O-P(=O)(OH)<sub>2</sub>,  
 -C(=O)-O-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-O-C(=O)-R<sup>8</sup>,  
 -C(=O)-O-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-O-C(=O)-CH(R<sup>6</sup>)-NH-C(=O)-R<sup>9</sup>.

En otra realización preferida, R<sup>A</sup> representa un grupo seleccionado entre

-C(=O)-O-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-O-C(=O)-R<sup>8</sup>,  
 -C(=O)-O-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-O-C(=O)-CH(R<sup>6</sup>)-NH-C(=O)-R<sup>9</sup>.

En otra realización preferida, R<sup>A</sup> representa un grupo seleccionado entre

30 -C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-N(H)R<sup>3</sup>,  
 -C(=O)-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>.

En otra realización preferida, R<sup>A</sup> representa un grupo seleccionado entre

-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-N(H)R<sup>3</sup>,  
 -C(=O)-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(H)R<sup>3</sup>.

35 En otra realización preferida, R<sup>A</sup> representa un grupo seleccionado entre

-C(=O)-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>,  
 -C(=O)-O-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-O-C(=O)-CH(R<sup>6</sup>)-NH-C(=O)-R<sup>9</sup>.

En otra realización preferida, R<sup>A</sup> representa un grupo -C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-N(H)R<sup>3</sup>.

En otra realización preferida, R<sup>A</sup> representa un grupo -C(=O)-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>.

En otra realización preferida, R<sup>A</sup> representa un grupo -C(=O)-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(H)R<sup>3</sup>.

En otra realización preferida, R<sup>A</sup> representa un grupo -C(=O)-O-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-O-P(=O)(OH)<sub>2</sub>.

- 5 En otra realización preferida, R<sup>A</sup> representa un grupo -C(=O)-O-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-O-C(=O)-R<sup>8</sup>.

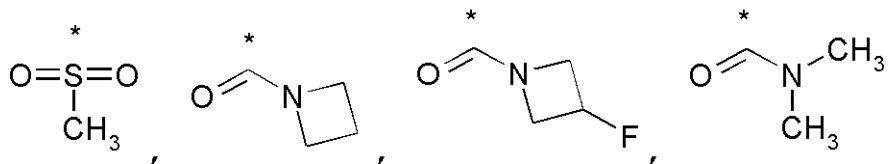
En otra realización preferida, R<sup>A</sup> representa un grupo -C(=O)-O-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-O-C(=O)-CH(R<sup>6</sup>)-NH-C(=O)-R<sup>9</sup>.

En otra forma de realización preferida, R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado entre metoxi- y 2,2,2-trifluoroetoxi-.

- 10 En otra forma de realización preferida, R<sup>1</sup> representa un grupo 2,2,2-trifluoroetoxi-.

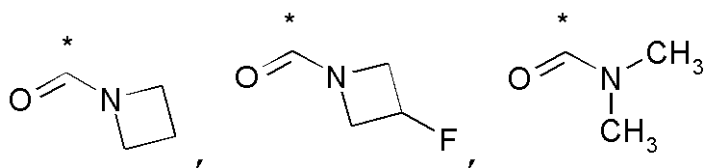
En una forma de realización más preferida, R<sup>1</sup> representa un grupo metoxi-.

En otra forma de realización preferida, R<sup>2</sup> representa un grupo seleccionado entre:



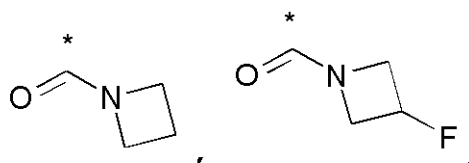
en la que "\*" indica el punto de unión al anillo fenilo al que se une R<sup>2</sup>.

- 15 En otra forma de realización preferida, R<sup>2</sup> representa un grupo seleccionado entre



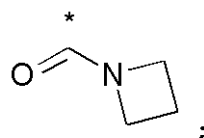
en la que "\*" indica el punto de unión al anillo fenilo al que se une R<sup>2</sup>.

En otra forma de realización preferida, R<sup>2</sup> representa un grupo seleccionado entre



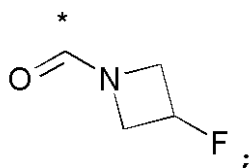
- 20 en la que "\*" indica el punto de unión al anillo fenilo al que se une R<sup>2</sup>.

En otra forma de realización preferida, R<sup>2</sup> representa



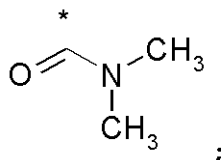
en la que "\*" indica el punto de unión al anillo fenilo al que se une R<sup>2</sup>.

En otra forma de realización preferida, R<sup>2</sup> representa



en la que "\*" indica el punto de unión al anillo fenilo al que se une R<sup>2</sup>.

En otra forma de realización preferida, R<sup>2</sup> representa



5 en la que "\*" indica el punto de unión al anillo fenilo al que se une R<sup>2</sup>.

En una forma de realización particularmente preferida, R<sup>2</sup> representa un grupo -S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

En otra forma de realización, R<sup>3</sup> representa un grupo seleccionado entre:

10 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, heterocicloalquilo de entre 4 y 7 miembros; estando dicho grupo opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un grupo seleccionado entre:

-OH, -NH<sub>2</sub>, -N(H)R<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)R<sup>11</sup>, -O-P(=O)(OH)<sub>2</sub>.

En una forma de realización preferida, R<sup>3</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, estando dicho grupo opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un grupo seleccionado entre: -OH, -NH<sub>2</sub>, -N(H)R<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)R<sup>11</sup>, -O-P(=O)(OH)<sub>2</sub>.

15 En otra forma de realización preferida, R<sup>3</sup> representa un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, estando dicho grupo opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un grupo seleccionado entre:

-OH, -NH<sub>2</sub>, -N(H)R<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)R<sup>11</sup>, -O-P(=O)(OH)<sub>2</sub>.

20 En otra forma de realización preferida, R<sup>3</sup> representa un grupo heterocicloalquilo de entre 4 y 7 miembros, estando dicho grupo opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un grupo seleccionado entre:

-OH, -NH<sub>2</sub>, -N(H)R<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)R<sup>11</sup>, -O-P(=O)(OH)<sub>2</sub>.

En otra forma de realización preferida, R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

En otra forma de realización preferida, R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>.

En otra forma de realización preferida, R<sup>3</sup> representa un grupo etilo.

25 En una forma de realización particularmente preferida, R<sup>3</sup> representa un grupo metilo.

En otra forma de realización, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, en forma independiente entre sí, representan un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos, forman un anillo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>.

30 En otra forma de realización, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, en forma independiente entre sí, representan un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

En otra forma de realización, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos, forman un anillo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>.

En una forma de realización preferida, R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y R<sup>5</sup> representa un átomo de hidrógeno.

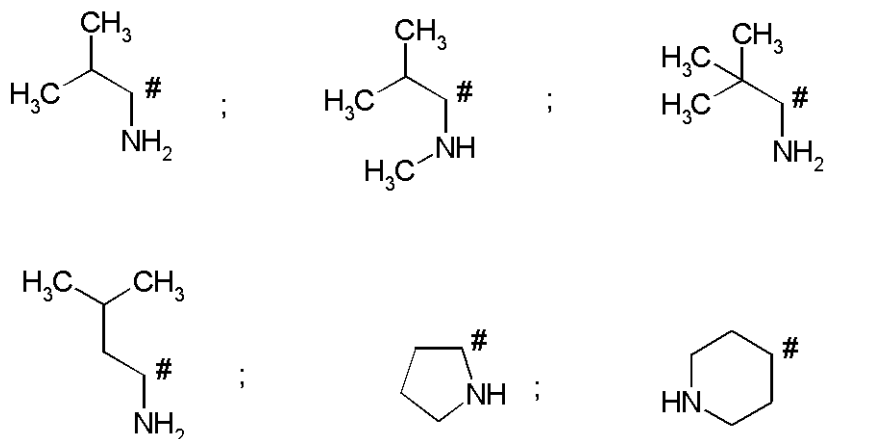
35 En una forma de realización particularmente preferida, R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o un grupo metilo o iso-propilo y R<sup>5</sup> representa un átomo de hidrógeno.

- En otra forma de realización particularmente preferida, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> cada uno representan un átomo de hidrógeno.
- En otra forma de realización particularmente preferida, R<sup>4</sup> representa un grupo metilo y R<sup>5</sup> representa un átomo de hidrógeno.
- 5 En otra forma de realización particularmente preferida, R<sup>4</sup> representa un grupo iso-propilo y R<sup>5</sup> representa un átomo de hidrógeno.
- En una forma de realización preferida, R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.
- En una forma de realización particularmente preferida, R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.
- En otra forma de realización particularmente preferida, R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno.
- En otra forma de realización particularmente preferida, R<sup>4</sup> representa un grupo metilo.
- 10 En otra forma de realización preferida, R<sup>5</sup> representa un átomo de hidrógeno.
- En otra forma de realización, R<sup>6</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.
- En una forma de realización preferida, R<sup>6</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.
- En otra forma de realización preferida, R<sup>6</sup> representa un hidrógeno.
- En una forma de realización particularmente preferida, R<sup>6</sup> representa un grupo metilo.
- 15 En otra forma de realización, R<sup>7</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo -C(=O)R<sup>9</sup>.
- En una forma de realización preferida, R<sup>7</sup> representa un grupo -C(=O)R<sup>9</sup>.
- En otra forma de realización preferida, R<sup>7</sup> representa un átomo de hidrógeno.
- En otra forma de realización, R<sup>8</sup> representa un grupo seleccionado entre:
- 20 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>,  
heterocicloalquilo de entre 4 y 7 miembros;  
estando dicho grupo opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un grupo seleccionado entre: -OH, -NH<sub>2</sub>, -N(H)R<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)R<sup>11</sup>, -O-P(=O)(OH)<sub>2</sub>.
- En una forma de realización preferida, R<sup>8</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, estando dicho grupo opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un grupo seleccionado entre: -OH, -NH<sub>2</sub>, -N(H)R<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)R<sup>11</sup>, -O-P(=O)(OH)<sub>2</sub>.
- 25 En otra forma de realización preferida, R<sup>8</sup> representa un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, estando dicho grupo opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un grupo seleccionado entre:
- OH, -NH<sub>2</sub>, -N(H)R<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)R<sup>11</sup>, -O-P(=O)(OH)<sub>2</sub>.
- En otra forma de realización preferida, R<sup>8</sup> representa un grupo heterocicloalquilo de entre 4 y 7 miembros, estando dicho grupo opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un grupo seleccionado entre:
- 30 -OH, -NH<sub>2</sub>, -N(H)R<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)R<sup>11</sup>, -O-P(=O)(OH)<sub>2</sub>.
- En otra forma de realización preferida, R<sup>8</sup> representa un grupo seleccionado entre:
- 35 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, sustituido una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un grupo seleccionado entre: -NH<sub>2</sub>, -N(H)R<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)R<sup>11</sup>,  
heterocicloalquilo de entre 4 y 7 miembros, opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un grupo seleccionado entre:  
- NH<sub>2</sub>, -N(H)R<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)R<sup>11</sup>.
- En otra forma de realización preferida, R<sup>8</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, sustituido una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un grupo seleccionado entre: -NH<sub>2</sub>, -N(H)R<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)R<sup>11</sup>.
- 40 En otra forma de realización preferida, R<sup>8</sup> representa un grupo heterocicloalquilo de entre 4 y 7 miembros, opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un grupo seleccionado entre: -NH<sub>2</sub>, -N(H)R<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)R<sup>11</sup>.
- En otra forma de realización preferida, R<sup>8</sup> representa un grupo seleccionado entre:

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, sustituido una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un grupo seleccionado entre -NH<sub>2</sub>, -N(H)R<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)R<sup>11</sup>, un grupo heterocicloalquilo seleccionado entre pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, y piperazinilo.

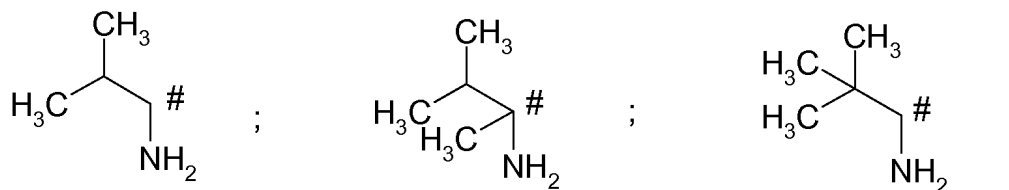
5 En otra forma de realización preferida, R<sup>8</sup> representa un grupo heterocicloalquilo seleccionado entre pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo y piperazinilo.

En una forma de realización particularmente preferida, R<sup>8</sup> representa un grupo heterocicloalquilo seleccionado entre:



en la que "#" representa el punto de unión al grupo carbonilo al que se une R<sup>8</sup>.

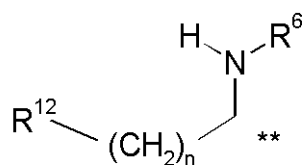
En una forma de realización particularmente preferida, R<sup>8</sup> representa un grupo heterocicloalquilo seleccionado entre:



10

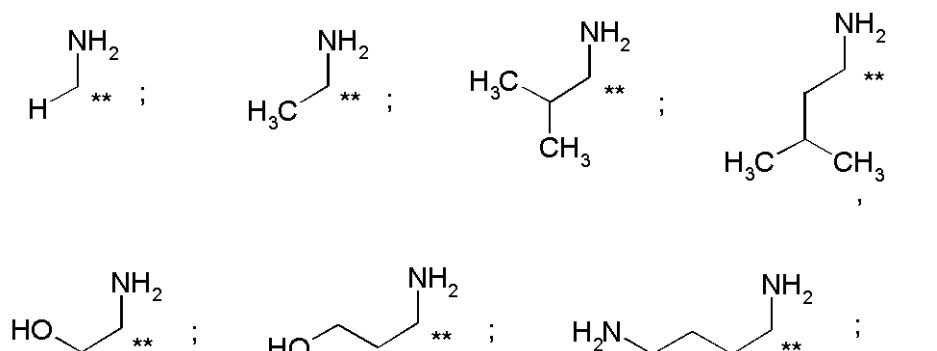
en la que "#" representa el punto de unión al grupo carbonilo al que se une R<sup>8</sup>.

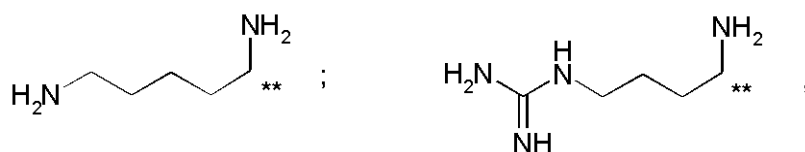
En una forma de realización preferida, R<sup>9</sup> representa



en la que "\*\*" indica el punto de unión al grupo carbonilo al que se une R<sup>9</sup>.

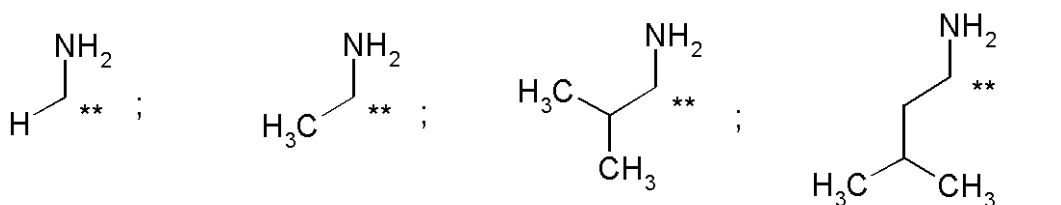
15 En otra forma de realización preferida, R<sup>9</sup> representa un grupo seleccionado entre:





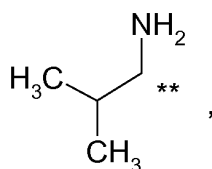
en la que "\*" indica el punto de unión al grupo carbonilo al que se une R<sup>9</sup>.

En otra forma de realización preferida, R<sup>9</sup> representa un grupo seleccionado entre:



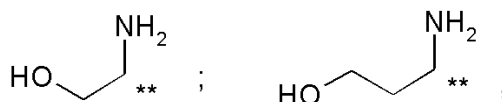
5 en la que "\*" indica el punto de unión al grupo carbonilo al que se une R<sup>9</sup>.

En otra forma de realización preferida, R<sup>9</sup> representa un grupo:



en la que "\*" indica el punto de unión al grupo carbonilo al que se une R<sup>9</sup>.

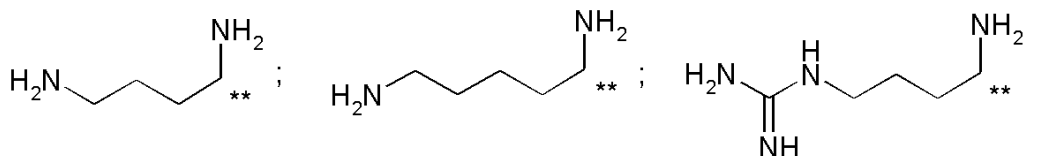
En otra forma de realización preferida, R<sup>9</sup> representa un grupo seleccionado entre:



10

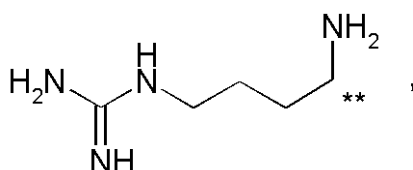
en la que "\*" indica el punto de unión al grupo carbonilo al que se une R<sup>9</sup>.

En otra forma de realización preferida, R<sup>9</sup> representa un grupo seleccionado entre:



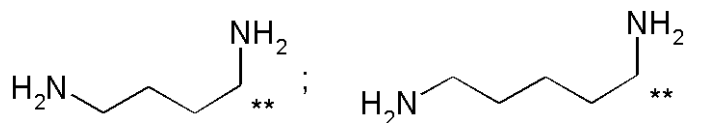
en la que "\*" indica el punto de unión al grupo carbonilo al que se une R<sup>9</sup>.

15 En otra forma de realización preferida, R<sup>9</sup> representa



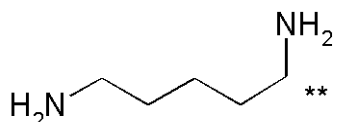
en la que "\*" indica el punto de unión al grupo carbonilo al que se une R<sup>9</sup>.

En otra forma de realización preferida, R<sup>9</sup> representa un grupo seleccionado entre:



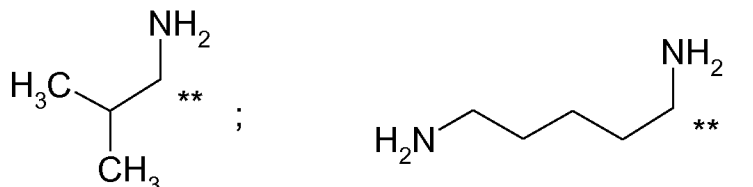
en la que "\*" indica el punto de unión al grupo carbonilo al que se une R<sup>9</sup>.

- 5 En una forma de realización particularmente preferida, R<sup>9</sup> representa



en la que "\*" indica el punto de unión al grupo carbonilo al que se une R<sup>9</sup>.

En otra forma de realización particularmente preferida, R<sup>9</sup> representa un grupo seleccionado entre:



- 10 en la que "\*" indica el punto de unión al grupo carbonilo al que se une R<sup>9</sup>.

En otra forma de realización, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup>, en forma independiente entre sí, representan un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, o R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de entre 4 y 7 miembros.

- 15 En una forma de realización preferida, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup>, en forma independiente entre sí, representan un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

En otra forma de realización preferida, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de entre 4 y 7 miembros.

- 20 En una forma de realización preferida, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup>, en forma independiente entre sí, representan un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>.

En otra forma de realización preferida, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup>, en forma independiente entre sí, representan un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno y un grupo metilo.

En otra forma de realización, R<sup>12</sup> representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, -OH, -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -NH-C(=NH)-NH<sub>2</sub>.

- 25 En otra forma de realización, R<sup>12</sup> representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, -OH.

En otra forma de realización, R<sup>12</sup> representa un grupo -OH.

En otra forma de realización, R<sup>12</sup> representa un átomo de hidrógeno.

En una forma de realización preferida, R<sup>12</sup> representa un grupo seleccionado entre -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -NH-C(=NH)-NH<sub>2</sub>.

En otra forma de realización preferida, R<sup>12</sup> representa un grupo seleccionado entre -N(H)R<sup>10</sup>, -NH-C(=NH)-NH<sub>2</sub>.

- 30 En otra forma de realización preferida, R<sup>12</sup> representa un grupo seleccionado entre -NH<sub>2</sub>, -NH-C(=NH)-NH<sub>2</sub>.

En otra forma de realización preferida, R<sup>12</sup> representa -NH-C(=NH)-NH<sub>2</sub>.

En otra forma de realización preferida, R<sup>12</sup> representa -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>.



En otra forma de realización preferida, R<sup>12</sup> representa -N(H)R<sup>10</sup>.

En una forma de realización particularmente preferida, R<sup>12</sup> representa -NH<sub>2</sub>.

5 En una forma de realización adicional del aspecto mencionado precedentemente, la invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I), de acuerdo con cualquiera de las formas de realización mencionadas precedentemente, en forma de un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

Debe comprenderse que la presente invención también se relaciona con cualquier combinación de las formas de realización preferidas descritas precedentemente.

A continuación, se proveen algunos ejemplos de combinaciones. Sin embargo, la invención no se encuentra limitada por estas combinaciones.

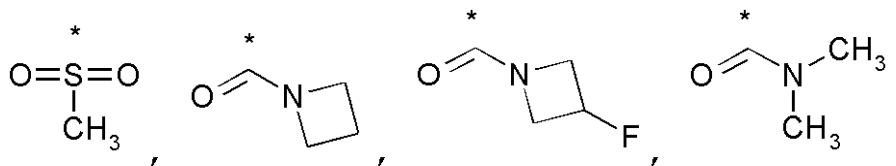
10 En una forma de realización preferida, la invención se relaciona con los compuestos de la fórmula (I), anteriormente, en la que

R<sup>A</sup> representa un grupo seleccionado entre:

15 -C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-N(H)R<sup>3</sup>,  
 -C(=O)-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>,  
 -C(=O)-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(H)R<sup>3</sup>,  
 -C(=O)-O-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-O-P(=O)(OH)<sub>2</sub>,  
 -C(=O)-O-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-O-C(=O)-R<sup>8</sup>,  
 -C(=O)-O-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-O-C(=O)-CH(R<sup>6</sup>)-NH-C(=O)-R<sup>9</sup>;

R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado entre metoxi- y 2,2,2-trifluoroetoxi-;

20 R<sup>2</sup> representa un grupo seleccionado entre:



en la que "\*" indica el punto de unión al anillo fenilo al que se une R<sup>2</sup>;

R<sup>3</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

25 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, en forma independiente entre sí, representan un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, o

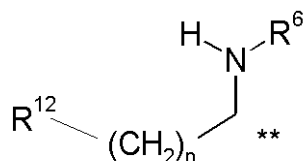
R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos, forman un anillo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>6</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

R<sup>7</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo -C(=O)R<sup>9</sup>;

30 R<sup>8</sup> representa un grupo seleccionado entre:  
 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>,  
 heterocicloalquilo de entre 4 y 7 miembros;  
 estando dicho grupo opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un grupo seleccionado entre:  
 -OH, -NH<sub>2</sub>, -N(H)R<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)R<sup>11</sup>, -O-P(=O)(OH)<sub>2</sub>;

35 R<sup>9</sup> representa un grupo



en la que "\*" indica el punto de unión al grupo carbonilo al que se une R<sup>9</sup>;

R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup>, en forma independiente entre sí, representan un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, o

R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de entre 4 y 7 miembros;

5 R<sup>12</sup> representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, -OH, -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -NH-C(=NH)-NH<sub>2</sub>;

n es el número entero 0, 1, 2, 3 o 4;

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

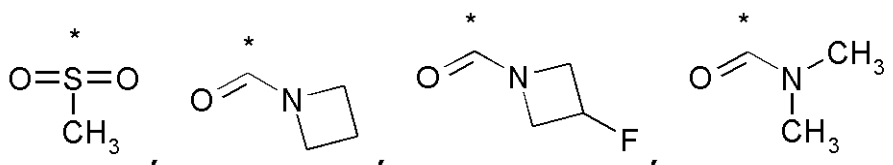
En otra forma de realización preferida,

R<sup>A</sup> representa un grupo seleccionado entre:

- 10 -C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-N(H)R<sup>3</sup>,  
 -C(=O)-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>,  
 -C(=O)-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(H)R<sup>3</sup>,  
 -C(=O)-O-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-O-P(=O)(OH)<sub>2</sub>,  
 15 -C(=O)-O-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-O-C(=O)-R<sup>8</sup>,  
 -C(=O)-O-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-O-C(=O)-CH(R<sup>6</sup>)-NH-C(=O)-R<sup>9</sup>;

R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado entre metoxi- y 2,2,2-trifluoroetoxi-;

R<sup>2</sup> representa un grupo seleccionado entre:



en la que "\*" indica el punto de unión al anillo fenilo al que se une R<sup>2</sup>;

20 R<sup>3</sup> representa un grupo metilo;

R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

R<sup>5</sup> representa un átomo de hidrógeno;

R<sup>6</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

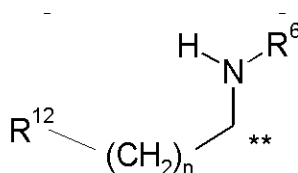
R<sup>7</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo -C(=O)R<sup>9</sup>;

25 R<sup>8</sup> representa un grupo seleccionado entre:

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, sustituido una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un grupo seleccionado entre:  
 -NH<sub>2</sub>, -N(H)R<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)R<sup>11</sup>;  
 heterocicloalquilo de entre 4 y 7 miembros, opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un grupo seleccionado entre:

30 -NH<sub>2</sub>, -N(H)R<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)R<sup>11</sup>;

R<sup>9</sup> representa un grupo



en la que "\*" indica el punto de unión al grupo carbonilo al que se une R<sup>9</sup>;

35 R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup>, en forma independiente entre sí, representan un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno y un grupo metilo;

R<sup>12</sup> representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, -OH, -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -NH-C(=NH)-NH<sub>2</sub>;

n es el número entero 0, 1, 2, 3 o 4;

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

Aún en otra forma de realización preferida,

5 R<sup>A</sup> representa un grupo seleccionado entre:

- C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-N(H)R<sup>3</sup>,
- C(=O)-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>,
- C(=O)-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(H)R<sup>3</sup>,
- C(=O)-O-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-O-P(=O)(OH)<sub>2</sub>,
- 10 -C(=O)-O-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-O-C(=O)-R<sup>8</sup>,
- C(=O)-O-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-O-C(=O)-CH(R<sup>6</sup>)-NH-C(=O)-R<sup>9</sup>;

R<sup>1</sup> representa metoxi;

R<sup>2</sup> representa un grupo -S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

R<sup>3</sup> representa un grupo metilo;

15 R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

R<sup>5</sup> representa un átomo de hidrógeno;

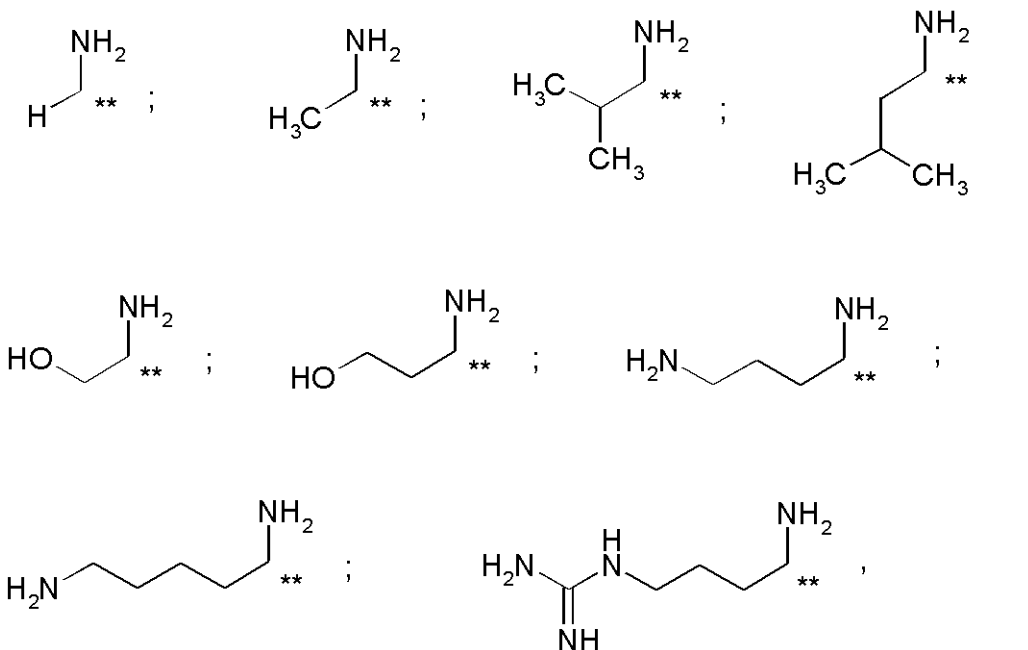
R<sup>6</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

R<sup>7</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo -C(=O)R<sup>9</sup>;

R<sup>8</sup> representa un grupo seleccionado entre:

20 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, sustituido una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un grupo seleccionado entre -NH<sub>2</sub>, -N(H)R<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)R<sup>11</sup>, un grupo heterocicloalquilo seleccionado entre pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, y piperazinilo;

R<sup>9</sup> representa un grupo seleccionado entre



25 en la que "\*" indica el punto de unión al grupo carbonilo al que se une R<sup>9</sup>;

R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup>, en forma independiente entre sí, representan un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno y un grupo metilo;

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

En una forma de realización particularmente preferida,

R<sup>A</sup> representa un grupo seleccionado entre:

- 5
- C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-N(H)R<sup>3</sup>,
  - C(=O)-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>,
  - C(=O)-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(H)R<sup>3</sup>,
  - C(=O)-O-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-O-P(=O)(OH)<sub>2</sub>,
  - C(=O)-O-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-O-C(=O)-R<sup>8</sup>,
  - C(=O)-O-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-O-C(=O)-CH(R<sup>6</sup>)-NH-C(=O)-R<sup>9</sup>;

10 R<sup>1</sup> representa metoxi;

R<sup>2</sup> representa un grupo -S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

R<sup>3</sup> representa un grupo metilo;

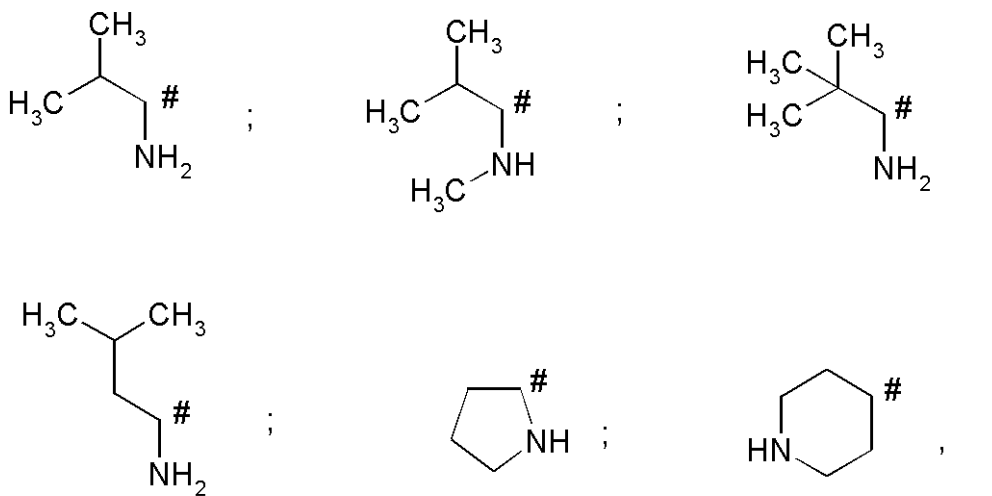
R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

R<sup>5</sup> representa un átomo de hidrógeno;

15 R<sup>6</sup> representa un grupo metilo;

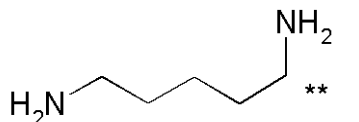
R<sup>7</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo -C(=O)R<sup>9</sup>;

R<sup>8</sup> representa un grupo seleccionado entre:



en la que "#" representa el punto de unión al grupo carbonilo al que se une R<sup>8</sup>;

20 R<sup>9</sup> representa un grupo

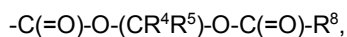


en la que "\*" indica el punto de unión al grupo carbonilo al que se une R<sup>9</sup>;

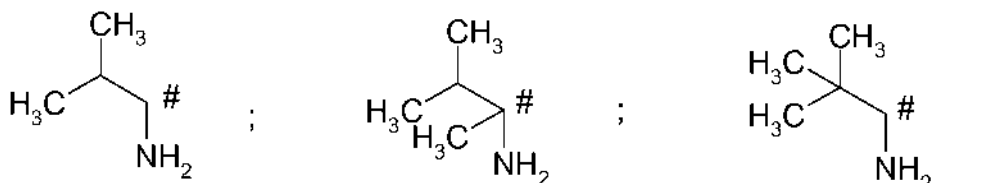
o un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

En otra forma de realización particularmente preferida,

25 R<sup>A</sup> representa un grupo:



- R<sup>1</sup> representa metoxi-;  
 R<sup>2</sup> representa un grupo -S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;  
 R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;  
 R<sup>5</sup> representa un átomo de hidrógeno;  
 5 R<sup>8</sup> representa un grupo seleccionado entre:



en la que "#" representa el punto de unión al grupo carbonilo al que se une R<sup>8</sup>;

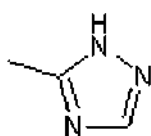
o un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de los mismos o una mezcla de los mismos.

10 Se comprenderá que la presente invención se relaciona con cualquier sub-combinación en cualquier forma de realización o aspecto de la presente invención de compuestos de la fórmula general (I), anteriormente.

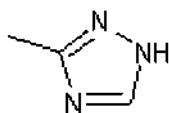
Más particularmente aún, la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I) que se desvelan en la sección de Ejemplos de este texto, a continuación.

15 La invención también incluye todas las variaciones isotópicas adecuadas de un compuesto de la invención. Una variación isotópica de un compuesto de la invención se define como aquella en la que por lo menos un átomo es reemplazado por otro átomo con el mismo número atómico, pero con una masa atómica diferente de la masa atómica que habitualmente o predominantemente existe en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en un compuesto de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo y yodo, tales como <sup>2</sup>H (deuterio), <sup>3</sup>H (tritio), <sup>11</sup>C, <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>15</sup>N, <sup>17</sup>O, <sup>18</sup>O, <sup>32</sup>P, <sup>33</sup>P, <sup>33</sup>S, <sup>34</sup>S, <sup>35</sup>S, <sup>36</sup>S, <sup>18</sup>F, <sup>36</sup>Cl, <sup>82</sup>Br, <sup>123</sup>I, <sup>124</sup>I, <sup>129</sup>I e <sup>131</sup>I, respectivamente. Algunas variaciones isotópicas de un compuesto de la invención, por ejemplo, aquellas en las que se incorpora uno o más isótopos radioactivos, tal como <sup>3</sup>H o <sup>14</sup>C, son de utilidad en los estudios de la distribución de tejidos sustrato y/o de fármacos. Los isótopos tritados y de carbono-14, es decir, <sup>14</sup>C, se prefieren en particular por lo fáciles que son de preparar y detectar. Además, la sustitución con isótopos, tal como deuterio, puede conferir determinadas ventajas terapéuticas como resultado de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor vida media *in vivo* o menores requerimientos de dosificación, por lo que pueden resultar preferibles bajo determinadas circunstancias. Las variaciones isotópicas de un compuesto de la invención generalmente se pueden preparar mediante procedimientos convencionales conocidos por un experto en la materia, tal como mediante procedimientos ilustrativos o mediante las preparaciones que se describen más adelante en los ejemplos usando las variaciones isotópicas apropiadas de los reactivos adecuados.

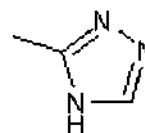
30 Los compuestos de la presente invención pueden existir como tautómeros. Por ejemplo, cualquier compuesto de la presente invención que contenga una unidad de pirazol como un grupo heteroarilo, por ejemplo, podrá existir como un tautómero 1H, como un tautómero 2H o incluso como una mezcla de los dos tautómeros en cualquier cantidad. Cualquier compuesto que contenga una unidad de triazol, por ejemplo, podrá existir como un tautómero 1H, como un tautómero 2H, como un tautómero 4H o incluso como una mezcla de dichos tautómeros 1H, 2H y 4H en cualquier cantidad:



35 tautómero 1H



tautómero 2H



tautómero 4H

La presente invención incluye todos los tautómeros posibles de los compuestos de la presente invención, que pueden tomar la forma de tautómeros individuales o de mezclas de dichos tautómeros, en cualquier proporción.

40 Además, los compuestos de la presente invención pueden existir como N-óxidos, que se definen como aquellos compuestos de la presente invención que presentan al menos un nitrógeno oxidado. La presente invención abarca todos los N-óxidos posibles.

La presente invención también se relaciona con las formas útiles de los compuestos que se desvelan en el presente documento, tales como los hidratos, los solvatos, las sales, particularmente las sales farmacéuticamente aceptables, y los co-precipitados.

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

Adicionalmente, los compuestos de la presente invención pueden existir en formas libres, por ejemplo, como una base libre, como un ácido libre o como un zwitterión, o pueden existir en forma de sales. Dichas sales pueden ser cualquier sal, que puede ser una sal de adición ácida orgánica o inorgánica, particularmente una sal de adición ácida orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable, lo que constituye el uso habitual en la farmacia.

15 La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" hace referencia a una sal de adición ácida inorgánica u orgánica, relativamente no tóxica, de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, véase S. M. Berge, y col. "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19.

Una sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos de la presente invención puede ser, por ejemplo, una sal de adición ácida de un compuesto de la presente invención, que contiene un átomo de nitrógeno en una cadena o en un anillo, por ejemplo, que es suficientemente básico, tal como una sal de adición ácida con un ácido inorgánico, tal como el ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, bisulfúrico, fosfórico o nítrico, por ejemplo, o con un ácido orgánico, tal como el ácido fórmico, acético, acetoacético, pirúvico, trifluoroacético, propiónico, butírico, hexanoico, heptanoico, undecanoico, láurico, benzoico, salicílico, 2-(4-hidroxibenzoil)-benzoico, alcanfórico, cinámico, ciclopentanopropiónico, diglucónico, 3-hidroxi-2-naftoico, nicotínico, pamoico, pectínico, persulfúrico, 3-  
25 fenilpropiónico, pícrico, piválico, 2-hidroxietanosulfónico, itacónico, sulfámico, trifluorometanosulfónico, dodecilsulfúrico, etanosulfónico, bencenosulfónico, para-toluenosulfónico, metanosulfónico, 2-naftalenosulfónico, naftalenodisulfónico, alcanforsulfónico, cítrico, tartárico, esteárico, láctico, oxálico, malónico, succínico, málico, adípico, alginico, maleico, fumárico, D-glucónico, mandélico, ascórbico, glucoheptanoico, glicerofosfórico, aspártico, sulfosalicílico, hemisulfúrico, o tiociánico, por ejemplo.

30 Además, otra sal apropiada farmacéuticamente aceptable de un compuesto de acuerdo con la presente invención es una sal de metal alcalino suficientemente ácida, por ejemplo, una sal de sodio o potasio, una sal de metal alcalino térreo, por ejemplo, una sal de calcio o magnesio, una sal de amonio o una sal con una base orgánica que proporciona un catión aceptable para el uso fisiológico, por ejemplo, una sal con N-metil-glucamina, dimetil-glucamina, etil-glucamina, lisina, dicitclohexilamina, 1,6-hexadiazina, etanolamina, glucosamina, sarcosina, serinol, tris-hidroxi-metil-aminometano, aminopropandiol, base sovak, 1-amino-2,3,4-butantriol. Adicionalmente, los compuestos de acuerdo con la invención pueden formar sales con un ion de amonio cuaternario que se puede obtener, por ejemplo, por cuaternización de un grupo que contiene nitrógeno básico con agentes tales como alquilhaluros inferiores, como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; dialquilsulfatos como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo, haluros de cadena larga tales como cloruros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, bromuros y yoduros, aralquilhaluros como bromuros de bencilo y fenetilo y otros. Los ejemplos de iones de amonio cuaternario son tetrametilamonio, tetraetilamonio, tetra(*n*-propil)amonio, tetra(*n*-butil)amonio o *N*-bencil-*N,N,N*-trimetilamonio.

Los expertos en la materia comprenderán además que las sales de adición ácida de los compuestos reivindicados se pueden preparar por reacción de los compuestos con el ácido inorgánico u orgánico apropiado utilizando cualquiera de los numerosos procedimientos conocidos. Como alternativa, se pueden preparar sales de metales alcalinos y alcalino-térreos de los compuestos ácidos de la invención por reacción de los compuestos de acuerdo con la invención con la base apropiada utilizando diversos procedimientos conocidos.

La presente invención incluye todas las sales posibles de los compuestos de la presente invención, que pueden tomar la forma de sales individuales o de mezclas de cualquiera de dichas sales, en cualquier proporción.

50 Además, la presente invención abarca todas las formas cristalinas o las formas polimórficas posibles de los compuestos de la presente invención, que pueden ser formas polimórficas individuales o mezclas de más de una forma polimórfica, en cualquier proporción.

Más particularmente aún, la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I) que se desvelan ulgan en la sección de Ejemplos de este texto, a continuación.

55 De acuerdo con otro aspecto, la presente invención abarca procedimientos de preparación de los compuestos de la presente invención, donde dichos procedimientos comprenden los pasos descritos en la Sección Experimental del presente documento.

Esta invención también se relaciona con composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de los compuestos de acuerdo con la presente invención. Estas composiciones pueden utilizarse para obtener un efecto farmacológico deseado al administrarse a un paciente que las necesita. Un paciente, para el propósito de esta invención, es un mamífero, incluyendo un humano, que necesita el tratamiento para una condición o enfermedad particular. Por ello, la presente invención incluye composiciones farmacéuticas compuestas por un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad eficaz para uso farmacéutico de un compuesto, o una sal de éste, de la presente invención. Un vehículo farmacéuticamente aceptable es preferentemente un vehículo que es relativamente no tóxico e inocuo para un paciente, a concentraciones consistentes con la actividad efectiva del ingrediente activo, de modo que los efectos colaterales que pueden adjudicarse al vehículo no perjudican los efectos beneficiosos del ingrediente activo. Una cantidad efectiva para el uso farmacéutico del compuesto es preferentemente una cantidad que produce un resultado o ejerce una influencia sobre la condición particular a tratar.

Los compuestos de esta invención también pueden administrarse por vía parenteral, es decir, por vía subcutánea, intravenosa, intraocular, intrasinoval, intramuscular o interperitoneal, como dosificaciones inyectables del compuesto, preferentemente en un diluyente aceptable para el uso fisiológico, con un vehículo farmacéutico que puede ser un líquido estéril o una mezcla de líquidos, tales como agua, solución salina, dextrosa acuosa y soluciones de azúcares relacionados, un alcohol, tal como etanol, isopropanol o alcohol hexadecílico, glicoles, tal como propilenglicol o polietilenglicol, cetales de glicerol, tales como 2,2-dimetil-1,1-dioxolan-4-metanol, éteres, tales como poli(etilenglicol) 400, un aceite, un ácido graso, un éster de ácido graso, un glicérido de ácido graso o un glicérido acetilado de ácido graso, con o sin la adición de un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable, tal como un jabón o un detergente, un agente de suspensión, tal como pectina, carbómeros, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o carboximetilcelulosa, o un agente emulsionantes, y otros coadyuvantes farmacéuticos.

Las composiciones parenterales de esta invención típicamente contendrán entre aproximadamente 0,5 % y aproximadamente 25 % en peso de ingrediente activo en solución. También se pueden usar ventajosamente conservantes y soluciones amortiguadoras. Con el fin de minimizar o eliminar la irritación en el sitio de inyección, dichas composiciones pueden contener un agente tensioactivo no iónico que tenga un balance hidrófilo-lipófilo (HLB) preferentemente de entre aproximadamente 12 y aproximadamente 17. La cantidad de agente tensioactivo en dicha formulación preferentemente varía entre aproximadamente 5 % y aproximadamente 15 % en peso. El agente tensioactivo puede ser un único componente con el HLB indicado previamente, o puede ser una mezcla de dos o más componentes con el HLB deseado.

Los agentes tensioactivos ilustrativos usados en las formulaciones parenterales son aquellos de la clase de los ésteres de ácidos grasos de polioxietilen sorbitano, por ejemplo, monooleato de sorbitano, y los aductos de alto peso molecular de óxido de etileno con una base hidrofóbica, formados por la condensación de óxido de propileno con propilenglicol.

Las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de suspensiones acuosas estériles inyectables. Dichas suspensiones se pueden formular de acuerdo con procedimientos conocidos, usando agentes dispersantes o humectantes, y agentes de suspensión apropiados, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia; agentes dispersantes o humectantes, que pueden ser un fosfátido natural, tal como la lecitina, un producto de condensación de un óxido de alquileo con un ácido graso, por ejemplo, estearato de polioxietileno, un producto de condensación de un óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga, por ejemplo, heptadeca-etilenoxtanol, un producto de condensación de un óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un hexitol, tal como monooleato de polioxietilen sorbitol, o un producto de condensación de un óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol, por ejemplo, monooleato de polioxietilen sorbitano.

La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o una suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico aceptable para el uso parenteral. Los diluyentes y los disolventes que se pueden emplear son, por ejemplo, agua, solución de Ringer, soluciones isotónicas de cloruro de sodio y soluciones isotónicas de glucosa.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención se pueden ilustrar como se indica a continuación:

**Solución i.v. estéril:** Se puede preparar una solución de 5 mg/ml del compuesto deseado de esta invención usando agua estéril para inyección, y puede ajustarse el pH según sea necesario. La solución se diluye para la administración a 1 – 2 mg/ml con dextrosa estéril al 5 % y se administra como una infusión IV sobre un período de 60 minutos aproximadamente.

Como se mencionó anteriormente, se ha descubierto que el compuesto inhibe Mps-1, por lo que pueden usarse para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades relacionadas con un crecimiento, una proliferación y/o una supervivencia celular descontrolada, con una respuesta inmune celular inapropiada o con una respuesta inflamatoria celular inapropiada, o de enfermedades que están acompañadas por un crecimiento, una proliferación y/o una supervivencia celular descontrolada, por una respuesta inmune celular inapropiada o por una respuesta inflamatoria celular inapropiada, particularmente donde el crecimiento, la proliferación y/o la supervivencia celular descontrolada,

- la respuesta inmune celular inapropiada o la respuesta inflamatoria celular inapropiada están mediados por Mps-1, por ejemplo, los tumores hematológicos, los tumores sólidos y/o sus metástasis, por ejemplo, las leucemias y el síndrome mielodisplásico, los linfomas malignos, los tumores de la cabeza y el cuello, incluyendo los tumores cerebrales y las metástasis cerebrales, los tumores del tórax, incluyendo los tumores de las células pulmonares no pequeñas y de las células pulmonares pequeñas, los tumores gastrointestinales, los tumores endocrinos, los tumores mamarios y otros tumores ginecológicos, los tumores del tracto urinario, incluyendo los tumores renales, vesicales y prostáticos, los tumores en la piel y los sarcomas, y/o sus metástasis.
- Por consiguiente, de acuerdo con otro aspecto, la presente invención abarca un compuesto de la fórmula general (I), un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de éste, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable de éste, o una mezcla que lo contiene, como se describe y se define en la presente, para usarlo en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad, como se mencionó anteriormente.
- En consecuencia, otro aspecto particular de la presente invención es el uso de un compuesto de la fórmula general (I), como se describió anteriormente, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de éste, particularmente de una sal farmacéuticamente aceptable de éste, o de una mezcla que lo contiene, para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad.
- Entonces, otro aspecto particular de la presente invención es el uso de un compuesto de la fórmula general (I) como se describió anteriormente para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad.
- El término "inapropiado" en el contexto de la presente invención, en particular en el contexto de "respuestas celulares inmunes inapropiadas o respuestas celulares inflamatorias inapropiadas", según se usa en la presente, se considerará como significar preferentemente una respuesta que es menor o mayor que la normal, y que está asociado con la patología de dichas enfermedades, es responsable de la misma o da como resultado la patología.
- La presente invención está relacionada con un procedimiento para usar los compuestos de acuerdo con la presente invención y composiciones con los mismos, en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos de mamífero. Los compuestos se pueden utilizar para inhibir, bloquear, reducir, disminuir, etc., la proliferación celular y/o división celular y/o produce apoptosis. Este procedimiento comprende administrarle a un mamífero que lo necesita, incluyendo un ser humano, una cantidad de un compuesto de esta invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero, forma polimórfica, metabolito, hidrato, solvato o éster de ésta; etc. que sea eficaz para tratar el trastorno. Los trastornos hiperproliferativos incluyen, pero sin limitaciones, por ejemplo, psoriasis, queloides y otras hiperplasias que afectan a la piel, hiperplasia de próstata benigna (BPH), tumores sólidos, tales como cáncer de mama, del tracto respiratorio, cerebro, órganos reproductores, tracto digestivo, tracto urinario, ojos, hígado, piel, cabeza y cuello, tiroides, paratiroides y sus metástasis distantes. Estos trastornos también incluyen linfoma, sarcomas y leucemias.
- Los ejemplos de cáncer de mama incluyen, sin limitaciones, carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobular invasivo, carcinoma ductal *in situ* y carcinoma lobular *in situ*.
- Los ejemplos de distintos tipos de cáncer del tracto respiratorio incluyen, sin limitaciones, carcinomas de las células pulmonares pequeñas y no pequeñas, así como adenomas bronquiales y blastomas pleuropulmonares.
- Los ejemplos de distintos tipos de cáncer de cerebro incluyen, sin limitaciones gliomas del tallo cerebral y el hipotálamo, astrocitoma cerebelar y cerebral, meduloblastoma, ependimoma, así como tumores neuroectodérmicas y pineales.
- Los tumores de los órganos reproductivos masculinos incluyen, sin limitaciones, cáncer de próstata y testicular. Los tumores de los órganos reproductivos femeninos incluyen, sin limitaciones, cáncer de endometrio, cervical, ovárico, vaginal y vulvar, así como sarcoma de útero.
- Los tumores del tracto digestivo incluyen, sin limitaciones, distintos tipos de cáncer anales, de colon, colorrectales, esofágico, de vejiga, gástricos, pancreáticos, rectales, del intestino delgado y de las glándulas salivales.
- Los tumores del tracto urinario incluyen, pero en un sentido no limitativo, cáncer de vejiga, pene, riñón, pelvis renal, uréter, uretral y papilar renal humano.
- Los distintos tipos de cáncer oculares incluyen, sin limitaciones, melanoma intraocular y retinoblastoma.
- Los ejemplos de distintos tipos de cáncer hepáticos incluyen, sin limitaciones, carcinoma hepatocelular (carcinomas de células hepáticas con o sin variantes fibrolamelares), colangiocarcinoma (carcinoma del conducto biliar intrahepático) y colangiocarcinoma hepatocelular mixto.
- Los distintos tipos de cáncer de piel incluyen, sin limitaciones, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, melanoma maligno, cáncer de células cutáneas de Merkel y cáncer cutáneo distinto del melanoma.



Los distintos tipos de cáncer de cabeza y cuello incluyen, pero en un sentido no limitativo, de laringe, de hipofaringe, nasofaríngeo, orofaríngeo, labio y de la cavidad oral y de células escamosas. Los linfomas incluyen, pero en un sentido no limitativo, linfoma relacionado con SIDA, linfoma no Hodgkin, linfoma de linfocitos T cutáneo, linfoma de Burkitt, enfermedad de Hodgkin y linfoma del sistema nervioso central.

- 5 Los sarcomas incluyen, sin limitaciones, sarcoma de los tejidos blandos, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, linfosarcoma y rhabdomioma.

Las leucemias incluyen, sin limitaciones, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica y leucemia de las células pilosas.

- 10 Estos trastornos han sido todos bien caracterizados en seres humanos, pero también existen con una etiología similar en otros mamíferos, y se pueden tratar administrando las composiciones farmacéuticas de la presente invención.

El término "tratando" o "tratamiento", según se estableció en todo este documento de usa de la manera convencional, por ejemplo, el manejo o cuidado de un sujeto con el propósito de combatir, aminorar, reducir, aliviar, mejorar la condición, etc., de una enfermedad o trastorno, tal como un carcinoma.

- 15 La presente invención también provee procedimientos para el tratamiento de los trastornos asociados con una actividad de quinasa extracelular regulada por mitógenos aberrante, incluyendo, pero sin limitaciones, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, hepatomegalia, cardiomegalia, diabetes, mal de Alzheimer, fibrosis quística, síntomas de rechazo de xenoinjerto, shock séptico o asma.

- 20 Las cantidades eficaces de los compuestos de la presente invención se pueden usar para tratar dichos trastornos, incluyendo las enfermedades (por ejemplo, cáncer) mencionadas antes en la sección de Antecedentes. Sin embargo, dichos tipos de cáncer y otras enfermedades se pueden tratar con los compuestos de acuerdo con la presente invención, independientemente del mecanismo de acción y/o la relación entre la quinasa y el trastorno.

- 25 La frase "actividad de quinasa aberrante" o "actividad serina-tirosina quinasa aberrante" incluye cualquier expresión o actividad anormal del gen que codifica la quinasa o del polipéptido codificado por el mismo. Los ejemplos de dicha actividad aberrante incluyen, pero en un sentido no limitativo, la sobreexpresión del gen o polipéptido; la amplificación del gen; mutaciones que producen una actividad de quinasa constitutivamente activa o hiperactiva; mutaciones de genes, supresiones, sustituciones, adiciones, etc.

- 30 La presente invención también provee procedimientos para inhibir una actividad de quinasa, en especial de una quinasa extracelular regulada por mitógenos, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, incluyendo sales, formas polimórficas, metabolitos, hidratos, solvatos, profármacos (por ejemplo: ésteres) del mismo y formas diaestereoisoméricas de ellos. La actividad de quinasa se puede inhibir en células (por ejemplo, *in vitro*), o en las células de un sujeto mamífero, en especial un paciente humano que necesita de dicho tratamiento.

#### SÍNTESIS GENERAL DE LOS COMPUESTOS DE PROFÁRMACOS DE LA FÓRMULA (I)

- 35 En los siguientes párrafos se describirá una variedad de abordajes de síntesis adecuados para preparar los compuestos de las fórmulas (Ia), (Ib), (Ic), (Id) y (Ie) que se muestran en los siguientes esquemas, donde todos los subconjuntos constitutivos de la fórmula (I) comprenden diferentes formas de realización del grupo R<sup>A</sup>.

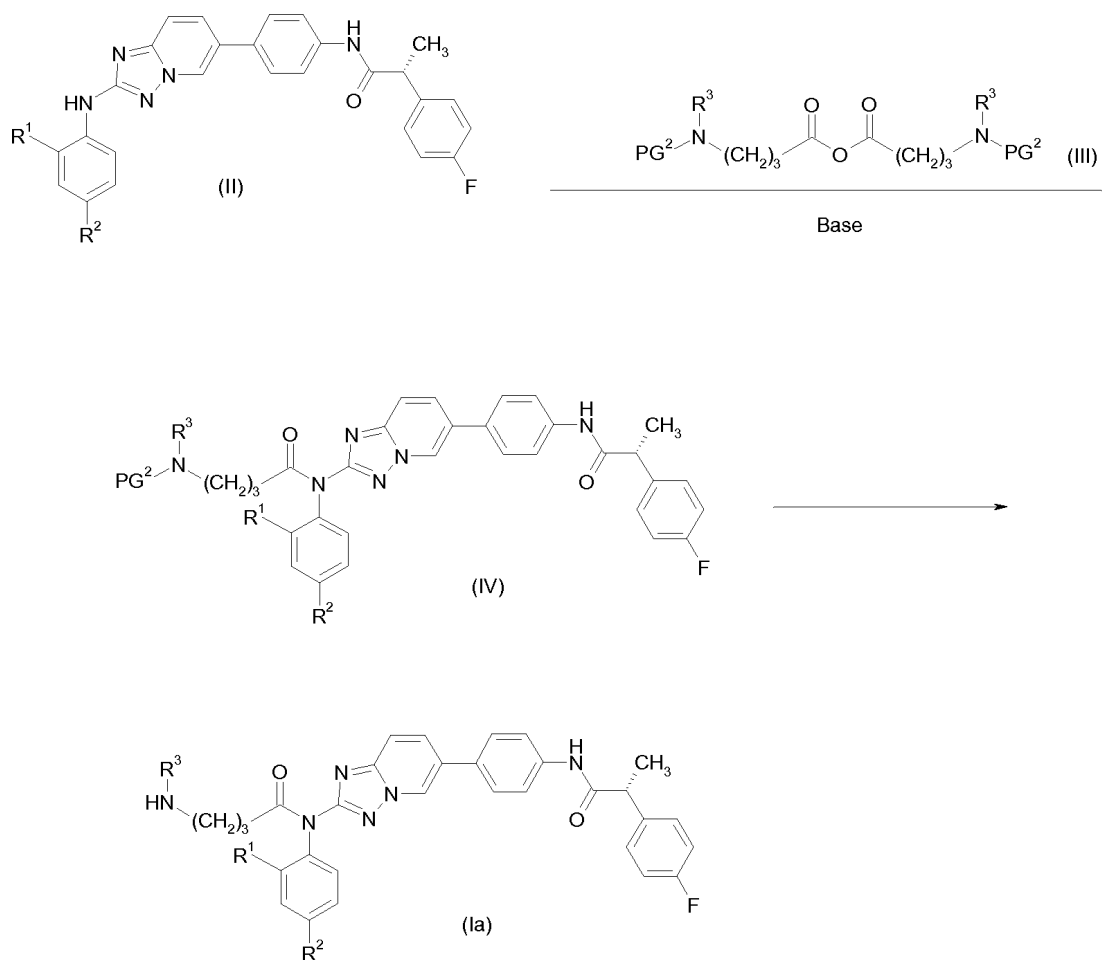
- 40 Además de las rutas que se describen más adelante, también se pueden usar otras rutas para sintetizar los compuestos blanco de acuerdo con el conocimiento general común de un experto en la materia de la síntesis orgánica. Por ello, el orden de las transformaciones ejemplificadas en los siguientes Esquemas no es limitante, y es posible combinar los pasos de síntesis adecuados de los distintos esquemas para formar secuencias de síntesis adicionales. Además, se puede lograr una interconversión de cualquiera de los sustituyentes indicados antes y/o después de las transformaciones ejemplificadas. Estas modificaciones pueden comprender reducción u oxidación de grupos funcionales, halogenación, metalación, reacciones de acoplamiento catalizadas por metales, sustitución u
- 45 otras reacciones conocidas por un experto en la materia. Estas transformaciones incluyen las que dan como resultado la introducción de una funcionalidad que permite una interconversión adicional de los sustituyentes. En particular, las rutas de síntesis descritas comprenden la introducción y el clivaje de grupos protectores. Los grupos protectores apropiados y su introducción y clivaje son bien conocidos por un experto en la materia (véase, por ejemplo, T.W. Greene y P.G.M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3<sup>a</sup> edición, Wiley 1999); más
- 50 específicamente, los grupos protectores incluyen grupos tales como PG<sup>1</sup> (grupo protector para hidroxilo, definido anteriormente) y PG<sup>2</sup> (grupo protector para amino, definido anteriormente). Cuando fuera apropiado, esto se indica mediante la inclusión de un símbolo " " en la respectiva denominación del residuo respectivo, por ejemplo, R<sup>B</sup> para un equivalente de R<sup>B</sup> protegido, y viceversa en R<sup>B'</sup> y R<sup>B''</sup>, respectivamente, en los esquemas que se muestran más adelante.

- 55 En los párrafos subsiguientes se describen ejemplos específicos. Además, es posible conducir dos o más pasos sucesivos sin realizar ningún procedimiento de aislamiento y purificación entre dichos pasos, por ejemplo, como una

reacción en "un recipiente", bien conocida para un experto en la materia.

Según se muestra en el esquema 1, los compuestos de la fórmula general (Ia), en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se definen para la fórmula general (I), se pueden preparar por reacción de materiales de partida de la fórmula (II), en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se definen para la fórmula general (I), y en la que PG<sup>2</sup> representa un grupo protector para grupos amino, definidos anteriormente, tales como *tert*-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Z) o *p*-metoxibencilo (PMB), en la presencia de una base adecuada, para dar los intermedios de la fórmula (IV). Dichos intermedios se pueden convertir en los compuestos de la fórmula (Ia) por eliminación de PG<sup>2</sup> usando procedimientos de desprotección conocidos por el experto en la materia (véase, por ejemplo, T.W. Greene y P.G.M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3<sup>a</sup> edición, Wiley 1999). Los grupos protectores PG<sup>2</sup>, si están presentes más de una vez en una molécula, pueden ser idénticos o diferentes. Los compuestos de profármacos de la fórmula (Ia) típicamente se aíslan como sales, preferentemente como las sales HCl o como las sales TFA.

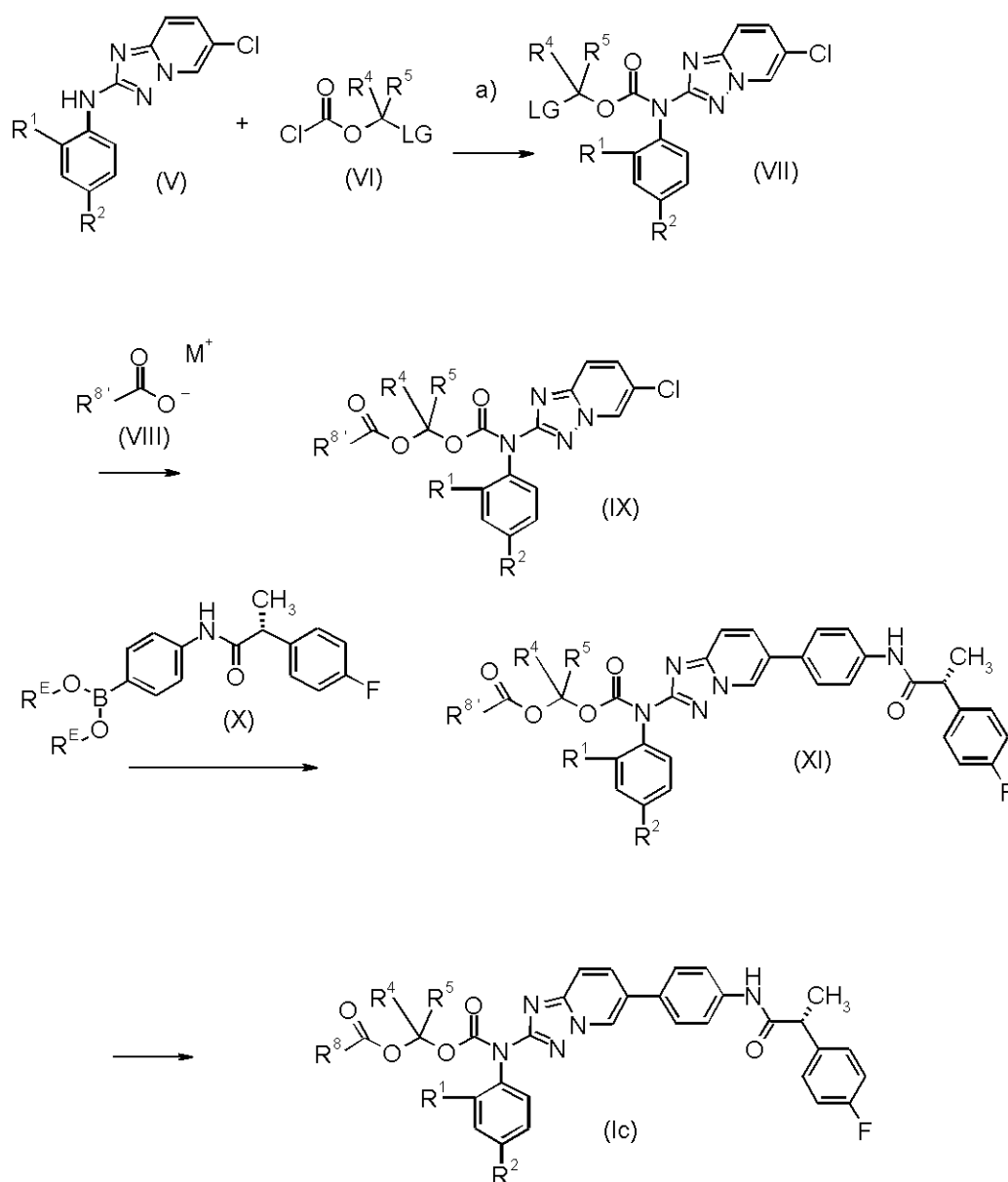
La preparación de los materiales de partida (II) se describe en la Sección Experimental en varios casos y, como alternativa, puede efectuarse, por ejemplo, de acuerdo con WO2012/143329(A1). Los anhídridos (III) se pueden obtener mediante procedimientos conocidos por el experto en la materia y también se describen en la literatura (véase, por ejemplo, Y. Armaki y col., *Chem. Pharm. Bull.* 52, 258 (2004)).



**Esquema 1:** Síntesis de los compuestos de profármaco de la fórmula (Ia) a partir de los intermedios (II)

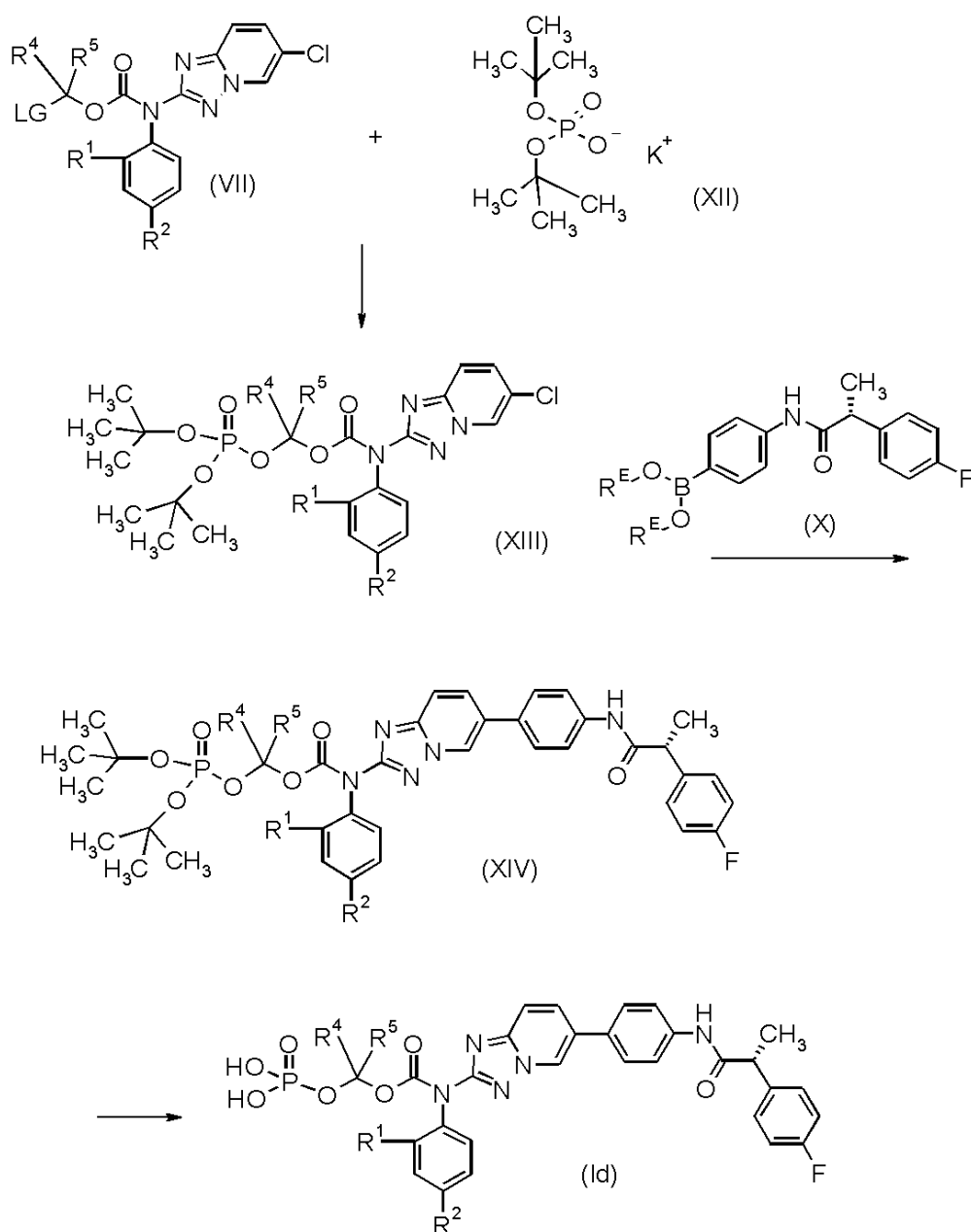
En el esquema 2 se muestra la síntesis de los derivados de profármaco (Ic), en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>8</sup> son como se definen para los compuestos de la fórmula general (I), a partir de los intermedios de la fórmula (V), en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se definen para los compuestos de la fórmula general (I). La preparación de los intermedios (V) se puede efectuar como se describe en la Sección Experimental. Los intermedios (V) son desprotonados por una base adecuada, tal como hidruro de sodio, en un disolvente adecuado, tal como un éter, como por ejemplo tetrahidrofurano, y a continuación se hacen reaccionar con un cloroformiato de la fórmula (VI), en la que R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se definen para los compuestos de la fórmula general (I), y LG representa un grupo saliente, definido anteriormente, preferentemente cloro, para dar los carbamatos (VII). Dichos carbamatos (VII) se hacen reaccionar con una sal carboxilato de la fórmula (VIII), en la que M<sup>+</sup> representa un catión monovalente, tal como un catión

alcalino o una sal de amonio, preferentemente cesio, y en la que  $R^8$  representa un equivalente de  $R^8$  que puede presentar un grupo protector adicional si fuera necesario, como se describió anteriormente, en un disolvente adecuado, tal como *N,N*-dimetilformamida, para dar los intermedios de la fórmula (IX). Esta sustitución también se puede efectuar en la presencia de una cantidad catalítica de una sal yoduro, tal como yoduro de sodio o yoduro de potasio, con lo cual el grupo saliente LG es transformado in situ en yoduro. Como alternativa, el grupo saliente LG se puede transformar en yoduro antes de la reacción de sustitución. Los intermedios (IX) son sometidos luego a un acoplamiento de Suzuki que involucra los derivados de ácido borónico (X), en el que  $R^E$  representa hidrógeno o, de manera independiente, representa alquilo  $C_1-C_6$ , o juntos forman un grupo alquileo  $C_2-C_6$ . Los acoplamientos de Suzuki son bien conocidos por el experto en la materia, donde en el acoplamiento indicado en el esquema 2 se emplea S-Phos como ligando,  $Pd(OAc)_2$  o  $Pd_2dba_3$  como fuente de paladio, fosfato de potasio monohidrato o fosfato de potasio como una base, y tolueno o *N*-metilpirrolidina o mezclas de tolueno y *N*-metilpirrolidina como disolvente. A continuación, se desprotegen los productos de acoplamiento (XI) (si fuera necesario), por ejemplo, mediante tratamiento con ácido clorhídrico para eliminar el grupo Boc, para dar los compuestos de profármaco de la fórmula (Ic). Los compuestos de profármacos de la fórmula (Ic) típicamente se aíslan como sales, preferentemente como las sales HCl o como las sales TFA.



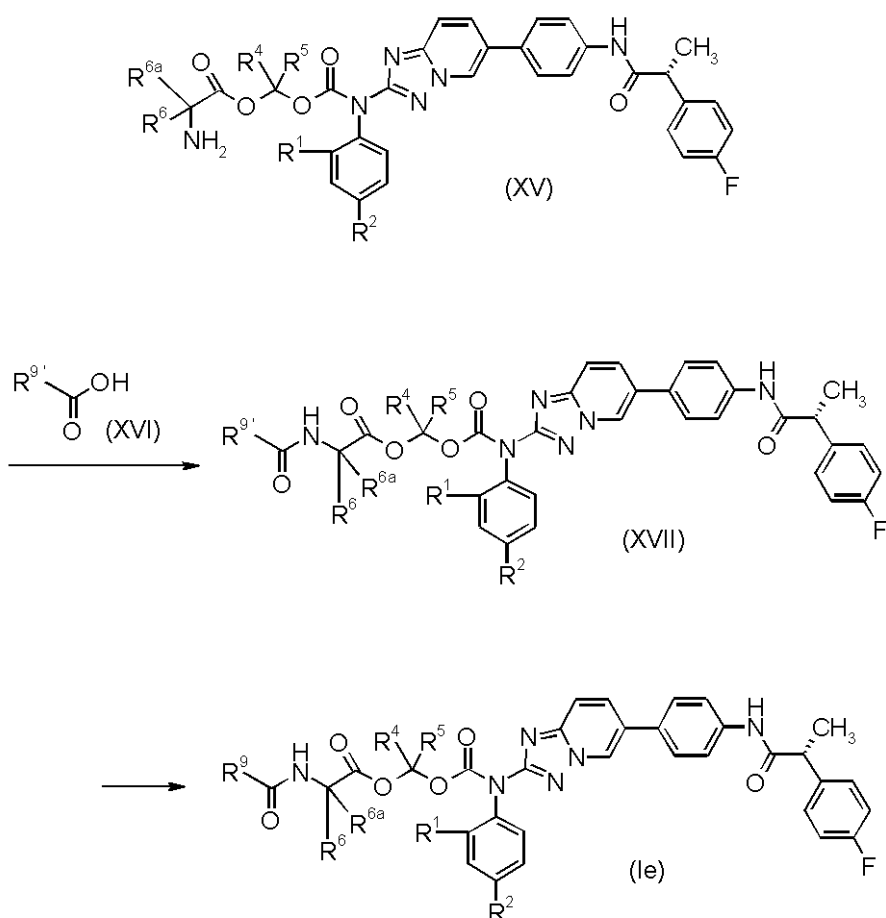
**Esquema 2:** Síntesis de los compuestos de profármaco de la fórmula (Ic) a partir de los intermedios (V)

Los compuestos de profármaco de la fórmula (Id), que presentan una unidad fosfato, se pueden sintetizar a partir de los carbamatos de la fórmula (VII), en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se definen para los compuestos de la fórmula general (I), y LG representa un grupo saliente, definido anteriormente, preferentemente cloro. Dichos carbamatos se pueden preparar como se describe en el esquema 2. Los carbamatos (VII) se hacen reaccionar con una sal alcalina de fosfato de di-*terc*-butilo, por ejemplo, la sal de potasio (XII), para dar los intermedios fosfato (XIII). Esta sustitución también se puede efectuar en la presencia de una cantidad catalítica de una sal yoduro, tal como yoduro de sodio o yoduro de potasio, con lo cual el grupo saliente LG es transformado in situ en yoduro. Como alternativa, el grupo saliente LG se puede transformar en yoduro antes de la reacción de sustitución. A su vez, los intermedios fosfato (XIII) son sometidos a un acoplamiento de Suzuki con los derivados de ácido borónico (X), en el que R<sup>E</sup> representa hidrógeno o, de manera independiente, representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o juntos forman un grupo alquileo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>. Los acoplamientos de Suzuki son bien conocidos por el experto en la materia, donde en el acoplamiento indicado en el esquema 3 se emplea S-Phos como ligando, Pd(OAc)<sub>2</sub> o Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> como fuente de paladio, fosfato de potasio monohidrato o fosfato de potasio como una base, y tolueno o *N*-metilpirrolidina como disolvente. Los productos de acoplamiento (XIV) son sometidos luego a una clivaje ácido, por ejemplo, con una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano y diclorometano, de los grupos éster de fosfato de *terc*-butilo, para dar los compuestos de profármaco de fosfato de la fórmula (Id).



**Esquema 3:** Síntesis de los compuestos de profármaco de fosfato de la fórmula (Id) a partir de los carbamatos (VII)

Los compuestos de profármaco de la fórmula general (Ie), que presentan un dipéptido o un grupo tipo dipéptido, se pueden preparar a partir de las aminas (XV), en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  son como se definen para los compuestos de la fórmula general (I), por acoplamiento con un aminoácido opcionalmente protegido (XVI), en el que  $R^{9'}$  representa un equivalente de  $R^9$  que presenta un grupo protector adicional si fuera necesario, como se describe anteriormente. El acoplamiento se puede efectuar con una variedad de reactivos de acoplamiento de péptidos estándar bien conocidos por el experto en la materia, tal como HATU; en muchos casos, los aminoácidos opcionalmente protegidos de la fórmula (XVI) se encuentran disponibles comercialmente. Las aminas de la fórmula (XV) se pueden emplear con los procedimientos que se describen en el esquema 2 (compuestos de la fórmula (XV) y se pueden interpretar como compuestos de la fórmula (Ic), en la que  $R^8$  representa  $-C(R^6)(R^6)-NH_2$ ), y en la Sección Experimental para dar los intermedios de la fórmula (XVII), que subsiguientemente son desprotegidos (si fuera necesario), por ejemplo mediante tratamiento con ácido clorhídrico para eliminar un grupo Boc, para dar los compuestos de profármaco de la fórmula (Ie). Los compuestos de profármacos de la fórmula (Ie) típicamente se aíslan como sales, preferentemente como las sales HCl o como las sales TFA.



15 **Esquema 4:** Síntesis de los compuestos de profármaco de la fórmula (Ie) a partir de las aminas (XV)

#### SECCIÓN EXPERIMENTAL

En la siguiente tabla se indican las abreviaturas usadas en este párrafo y en la sección de Ejemplos. Se indican las formas de los picos de RMN como aparecen en los espectros, no se han considerado los posibles efectos de orden superior.

| Abreviatura | Significado                             |
|-------------|---|
| Ac          | acetilo                                 |
| BINAP       | 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo |
| Boc         | <i>tert</i> -butiloxycarbonilo          |

20

(continuación)

| Abreviatura  | Significado  |
|--|--|
| a  | amplio   |
| Brett-Phos   | 2-(diciclohexilfosfino)-3,6-dimetoxi-2'-4'-6'-tri- <i>i</i> -propil-1,1'-bifenilo  |
| c-   | ciclo-   |
| Cloroformiato de 1-cloroetilo                            | Carboclorhidrato de 1-cloroetilo   |
| Cloroformiato de clorometilo                             | Carboclorhidrato de clorometilo  |
| d  | doblete  |
| dd   | doblete de doblete   |
| DCM  | diclorometano  |
| DME  | 1,2-dimetoxietano  |
| DIPE   | diisopropiléter  |
| DIPEA  | N,N-diisopropiletilamina   |
| DMF  | N,N-dimetilformamida   |
| DMSO   | dimetilsulfóxido   |
| Dppf   | 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno  |
| equiv.   | equivalente  |
| IEN  | ionización por electroatomización  |
| HATU   | Hexafluorofosfato de <i>N</i> -[(dimetilamino)(3 <i>H</i> -[1,2,3]triazol[4,5- <i>b</i> ]piridin-3-iloxi)-metilen]- <i>N</i> -metilmetanaminio |
| Base de Hünig  | N,N-diisopropiletilamina   |
| m  | multiplete   |
| p.f.   | Punto de fusión en °C  |
| EM   | espectrometría de masas  |
| PM   | Peso molecular   |
| NaOtBu   | <i>tert</i> -butóxido de sodio; 2-metilpropan-2-oleato de sodio  |
| NMP  | N-metilpirrolidinona   |
| RMN  | espectroscopía de resonancia magnética nuclear: los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se expresan en ppm                                   |
| PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>       | diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II)  |
| Pd(dba) <sub>2</sub>                                     | complejo bis(dibencilidenacetona)paladio (0);  |
| Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>                       | Complejo de cloroformo - tris-(dibencilidenacetona)dipaladio (0)   |
| Pd(dppf)Cl <sub>2</sub>                                  | dicloro[1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio (II)   |
| Pd(dppf)Cl <sub>2</sub> •CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | aducto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio (II);   |
| Pd-Brett-Phos-pre-cat                                    | cloro[2-(diciclohexilfosfino)-3,6-dimetoxi-2'-4'-6'-tri- <i>iso</i> -propil-1,1'-bifenil][2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II)                     |

(continuación)

| Abreviatura           | Significado  |
|-----------------------|--|
| Pd-tBu-X-Phos-pre-cat | cloro(2-di- <i>terc</i> -butilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)-fenil]paladio(II),  |
| Pd-X-Phos-pre-cat     | aducto de metil- <i>terc</i> -butil-éter- <i>terc</i> -cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo)[2-(2-aminoetil)fenil] paladio(II) |
| PPh <sub>3</sub>      | trifenilfosfino  |
| P(oTol) <sub>3</sub>  | tri- <i>o</i> -tolilfosfino  |
| q                     | cuadruplete  |
| quin                  | quinteto   |
| Rac                   | racémico   |
| Ta                    | temperatura ambiente   |
| t.a.                  | temperatura ambiente   |
| TR                    | tiempo de retención en minutos   |
| s                     | singlete   |
| S-Phos                | diciclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina  |
| t                     | triplete   |
| TBAF                  | Fluoruro de tetrabutilamonio   |
| tBu-X-Phos            | 2-di- <i>terc</i> -butilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo   |
| TBDPS                 | <i>terc</i> -butildifenilsililo  |
| TBTU                  | tetrafluoroborato de <i>N</i> -[(1 <i>H</i> -benzotriazol-1-iloxi)-(dimetilamino)metilen]- <i>N</i> -metilmetanaminio                                      |
| TEA                   | triethylamina  |
| TFA                   | ácido trifluoroacético   |
| THF                   | tetrahidrofurano   |
| TMS                   | trimetilsililo   |
| Ts                    | Para-toluenosulfonilo; (tosilo)  |
| UPLC                  | cromatografía líquida de ultra presión   |
| X-Fos                 | 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo   |

5 Puede ser necesario purificar los compuestos y los intermedios que se producen de acuerdo con los procedimientos de la invención. La purificación de los compuestos orgánicos ha de ser conocida para aquellos versados en la técnica, y puede haber diversas maneras para purificar un mismo compuesto. En algunos casos, puede no ser necesaria una purificación. En algunos casos, los compuestos pueden purificarse por cristalización. En algunos casos, las impurezas pueden separarse utilizando un disolvente apropiado. En algunos casos, los compuestos se pueden purificar por cromatografía, en particular cromatografía en columna flash, usando, por ejemplo, cartuchos de gel de sílice preempaquetados, por ejemplo, de Separtis, tales como el gel de sílice Isolute® Flash (cromatografía en gel de sílice) o el gel de sílice Isolute® Flash NH<sub>2</sub> (cromatografía en gel de sílice y aminofase) en combinación con un sistema cromatográfico adecuado tal como un Flashmaster II (Separtis) o un sistema Isolera (Biotage), y eluyentes tales como, por ejemplo, gradientes de hexano/acetato de etilo o DCM/metanol. En algunos casos, los compuestos pueden purificarse por HPLC preparativa utilizando, por ejemplo, un autopurificador Aguas equipado con un detector por conjunto de diodos y/o espectrómetro de masa de ionización por electroatomización en línea, en combinación con una columna de fase reversa preparada apropiada y eluyentes como, por ejemplo, gradientes de

agua y acetonitrilo que pueden contener aditivos como, por ejemplo, ácido trifluoroacético, ácido fórmico o amoníaco acuoso.

Los isómeros ópticos se pueden obtener por resolución de las mezclas racémicas de acuerdo con procesos convencionales, por ejemplo, por formación de sales diastereoisoméricas usando un ácido o una base ópticamente activo o por formación de diastereómeros covalentes. Los ejemplos de los ácidos apropiados son el ácido tartárico, diacetiltártarico, ditoluitártarico y alcanforsulfónico. Las mezclas de diastereoisómeros se pueden separar en sus diastereómeros individuales sobre la base de sus diferencias físicas y/o químicas, empleando procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccionada. Las bases o ácidos ópticamente activos entonces se liberan de las sales diastereoméricas separadas. Un proceso diferente para separar isómeros ópticos comprende el uso de cromatografía quiral (por ejemplo, columnas quirales para HPLC), con o sin una derivatización convencional, elegida óptimamente para maximizar la separación de los enantiómeros. Las columnas quirales de HPLC adecuadas son producidas por Diacel, por ejemplo, Chiracel OD y Chiracel OJ, entre muchos otros, todos los cuales se pueden seleccionar de forma rutinaria. También son de utilidad las separaciones enzimáticas, con o sin derivatización. De manera similar, los compuestos ópticamente activos de la presente invención se pueden obtener por síntesis quiral, usando materiales de partida ópticamente activos.

En el presente texto, en particular en la Sección Experimental, para la síntesis de los intermedios y de los ejemplos de la presente invención, cuando un compuesto se menciona como una forma de sal con la correspondiente base o ácido, en la mayoría de los casos se desconoce la composición estequiométrica exacta de dicha forma de sal, obtenida mediante un proceso respectivo de preparación y/o purificación.

A menos que se especifique de otra manera, los sufijos de los nombres químicos o de las fórmulas estructurales, tales como, por ejemplo, "clorhidrato", "trifluoroacetato", "sal de sodio" o "x HCl", "x CF<sub>3</sub>COOH", "x Na<sup>+</sup>", no se interpretarán como una especificación estequiométrica, sino solamente como una forma de sal.

Esto se aplica de manera análoga a los casos en los que los intermedios de síntesis o los compuestos de ejemplo o sus sales se obtuvieron mediante los procesos de preparación y/o purificación descritos, como solvatos, tales como hidratos con una composición estequiométrica desconocida (si se define).

La UPCL-EM analítica se condujo de la siguiente manera:

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

Procedimientos de CL-EM:

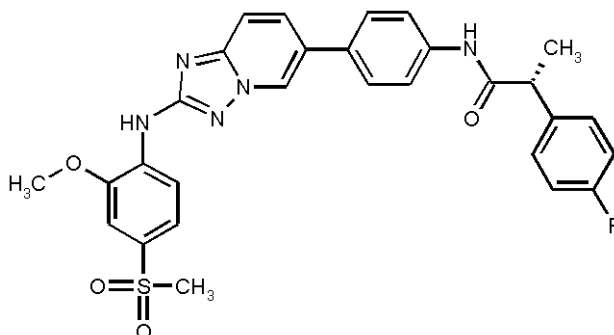
Procedimiento 1

Instrumento: Sistema de UPLC Waters ACQUITY SQD; Columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 μ 50 x 1 mm; Eluyente A: 1 l de agua + 0,25 ml de 99 % de ácido fórmico, Eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,25 ml de 99 % de ácido fórmico; Gradiente: 0,0 min A al 90 % → 1,2 min A al 5 % → 2,0 min A al 5 %; Horno: 50 °C; Flujo: 0,40 ml/min; Detección UV: 208-400 nm.

### Preparación del compuesto A1

#### Ruta I

(2*R*)-2-(4-fluorofenil)-*N*-[4-(2-{[2-metoxi-4-(metilsulfonil)-fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*α*]piridin-6-il)fenil]propanamida





A una suspensión en agitación de **Int08.011** (6,0 g) en DMF (48 ml) y diclorometano (96 ml) se le añadieron bicarbonato de sodio (3,69 g), ácido (2*R*)-2-(4-fluorofenil)propanoico (2,71 g) y HATU (8,36 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió agua y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió una solución parcialmente saturada de bicarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el disolvente se retiró al vacío. La cromatografía en gel de sílice dio un sólido que se trituró con acetato de etilo para dar 7,44 g del compuesto del título.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1,40 (d, 3H), 3,16 (s, 3H), 3,84 (q, 1H), 3,96 (s, 3H), 7,09 - 7,18 (m, 2H), 7,36 - 7,44 (m, 3H), 7,51 (dd, 1H), 7,63 - 7,76 (m, 5H), 7,92 (dd, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 9,10 (d, 1H), 10,16 (s, 1H).

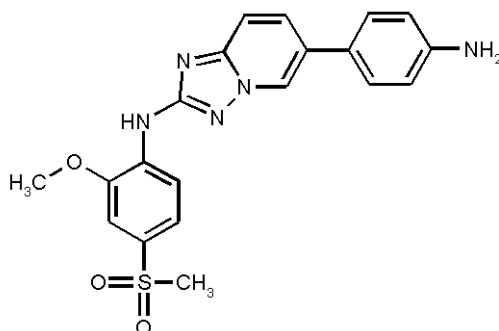
[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: -77,0° (en DMSO).

Determinación de pureza enantiomérica mediante HPLC quiral analítica:

Columna: Chiralcel OD-RH 150x4,6; Flujo: 1,00 ml/min; Disolvente: A: Agua con 0,1 % de ácido fórmico, B: Acetonitrilo; Mezcla de disolventes: 40 % de A + 60 % de B. Tiempo de ejecución: 30 min. Tiempo de retención: 12,83 min; UV 254 nm; Relación enantiomérica: <1 %: > 99 %.

#### Intermedio Int08.011

#### 6-(4-aminofenil)-*N*-[2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil][1,2,4]-triazolo[1,5-*α*]piridin-2-amina

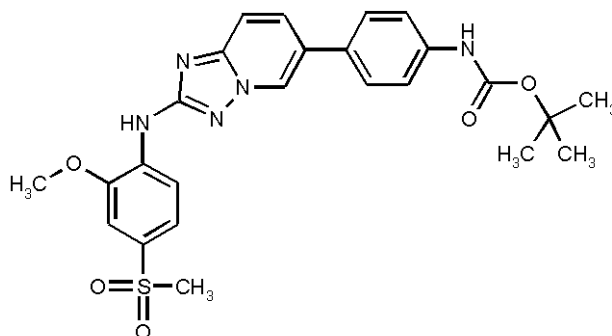


A una suspensión en agitación de **Int08.010** (12,3 g) en diclorometano (40 ml) se le añadió TFA (46 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió más TFA (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Se añadió una solución saturada de carbonato de potasio hasta alcanzarse pH 9. La mezcla se extrajo con diclorometano y metanol (mezcla 10:1). La solución se secó (sulfato de sodio) y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se trituró con etanol para dar 9,2 g del compuesto del título.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 3,16 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 5,30 (s, 2H), 6,63 (d, 2H), 7,38 - 7,46 (m, 3H), 7,51 (dd, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,93 (d, 1H).

#### Intermedio Int08.010

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



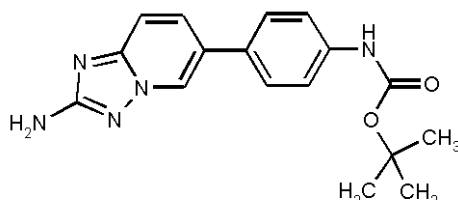
A una suspensión en agitación de **Int01.03** (4,0 g) en tolueno (250 ml) y NMP (25 ml) se le añadieron **Int03.02** (8,31 g), aducto cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II) metil-*tert*-butiléter (1,08 g), X-Phos (0,64 g) y fosfato de potasio en polvo (16,6 g). El recipiente se desgasificó dos veces y se rellenó con argón. La mezcla se calentó a reflujo durante 16 h.

La mezcla de reacción se filtró a través de un microfiltro y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se trituró con diclorometano para dar 12,3 g del compuesto del título.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1,46 (s, 9H), 3,16 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 7,43 (d, 1H), 7,48 - 7,59 (m, 3H), 7,63 - 7,72 (m, 3H), 7,92 (dd, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 9,06 - 9,12 (m, 1H), 9,46 (s, 1H).

5 **Intermedio Int01.03.**

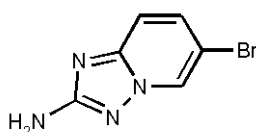
**[4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-6-il)fenil]carbamato de *terc*-butilo**



10 A una solución en agitación de Int01.02 (5,82 g) en 1-propanol (400 ml) se le añadieron una solución de carbonato de potasio 2 M (41 ml), ácido {4-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]fenil}borónico (8,6 g), trifenilfosfina (150 mg) y PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (1,9 g). La mezcla se calentó a reflujo durante 4 h, el disolvente se retiró al vacío, se añadió agua (150 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (500 ml). La fase orgánica se secó (sulfato de sodio), se filtró a través de Celite y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se trituró con DCM para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento: 7,2 g. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1,37 - 1,55 (m, 9H), 5,99 (s, 2H), 7,36 (dd, 1H), 7,48 - 7,55 (m, 2H), 7,55 - 7,62 (m, 2H), 7,69 (dd, 1H), 8,78 (dd, 1H), 9,44 (s, 1H).

15 **Intermedio Int01.02**

**6-Bromo[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-amina**



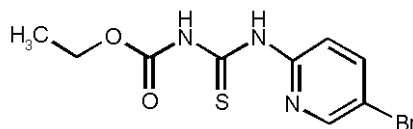
20 Se suspendió cloruro de hidroxilamonio (39,8 g) en metanol (200 ml) y etanol (190 ml) y se añadió base de Hünig (59 ml) a t.a. La mezcla se calentó a 60 °C, se añadió el **Int01.01** (30 g) en porciones, y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. El disolvente se retiró al vacío y se añadió agua (150 ml). Se recogió un sólido mediante filtración, se lavó con agua y se secó al vacío.

Rendimiento: 19,3 g del compuesto del título.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 6,10 (s, 2H), 7,28 (dd, 1H), 7,51 (dd, 1H), 8,88 (dd, 1H).

**Intermedio Int01.01**

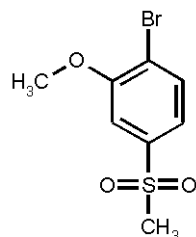
25 **[(5-bromopiridin-2-il)carbamiol]carbamato de etilo**



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

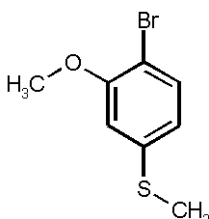
30 Rendimiento: 30,4 g del compuesto del título.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1,22 (t, 3H), 4,19 (q, 2H), 8,08 (dd, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 11,37 - 12,35 (m, 2H).

**Intermedio Int03.02****1-bromo-2-metoxi-4-(metilsulfonil)benzeno**

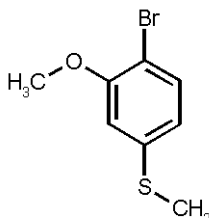
5 A una solución en agitación de **Int03.01** (265 mg) en cloroformo (10 ml) se le añadió ácido 3-clorobencencarboperoxoico (mCPBA) (890 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió una solución parcialmente saturada de bicarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el disolvente se retiró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice dio 252 mg del compuesto del título.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 3,22 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 7,39 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,84 (d, 1H).

**10 Intermedio Int03.01****1-bromo-2-metoxi-4-(metilsulfanil)benzeno**

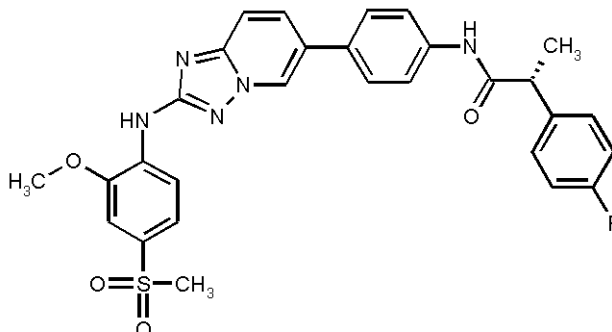
15 A una solución en agitación de 1-bromo-4-fluoro-2-metoxibenceno (4,0 g) en DMF (40 ml) se le añadió metantioato de sodio (2,76 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y a 85 °C durante 2 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó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

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 2,46 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 6,74 (dd, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,44 (d, 1H).

**Intermedio Int03.00****20 1-bromo-2-metoxi-4-(metilsulfanil)benzeno (procedimiento alternativo)**

25 A una solución en agitación de 1-bromo-4-fluoro-2-metoxibenceno (10,0 g) en DMF (100 ml) se le añadió metantioato de sodio (4,44 g). La mezcla se agitó a 65 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió yoduro de metilo (4,55 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se añadió más metantioato de sodio (4,44 g). La mezcla se agitó a 65 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió yoduro de metilo (4,55 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el disolvente se retiró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice dio 6,2 g del compuesto del título como una mezcla 2:1 con el material de partida. La mezcla se usó para el siguiente paso sin purificación.

30

**Ruta II****(2R)-2-(4-fluorofenil)-N-[4-(2-{[2-metoxi-4-(metilsulfonil)-fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-6-il)fenil]propanamida**

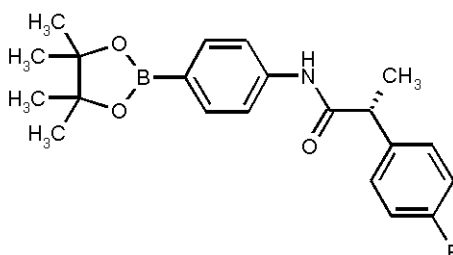
- 5 A una suspensión en agitación de **Int21.06** (550 mg) en tolueno (18 ml) se le añadieron fluoruro de potasio (260 mg) y fosfato de potasio en polvo (842 mg) y el matraz se desgasificó dos veces y se rellenó con argón. La mezcla se agitó durante 15 minutos a t.a. Se añadieron **Int21.03** (350 mg), diciclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (81 mg) y acetato de paladio (22 mg) y el recipiente se desgasificó dos veces y se rellenó con argón. La mezcla se calentó a 85 °C durante 3 h. Se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el disolvente se retiró al vacío. La cromatografía en gel de sílice-aminofase dio un sólido que se trituró con una mezcla de diclorometano y hexano para dar 452 mg del compuesto del título.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$  [ppm] = 1,39 (3H), 3,16 (3H), 3,83 (1H), 3,95 (3H), 7,08-7,20 (2H), 7,34-7,45 (3H), 7,51 (1H), 7,63-7,77 (5H), 7,92 (1H), 8,48 (1H), 8,64 (1H), 9,11 (1H), 10,19 (1H).

- 15  $[\alpha]_D^{20}$ : -78,9° (en DMSO).

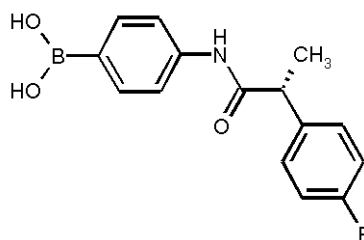
Determinación de pureza enantiomérica mediante HPLC quiral analítica:

Columna: Chiralcel OD-RH 150x4,6; Flujo: 1,00 ml/min; Disolvente: A: Agua con ácido fórmico al 0,1 %, B: Acetonitrilo; Mezcla de disolventes: A al 40 % + B al 60 %. Tiempo de ejecución: 30 min. Tiempo de retención: 12,83 min; UV 254 nm; Relación enantiomérica: <1 %: > 99 %.

**20 Intermedio Int21.06****(2R)-2-(4-fluorofenil)-N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]propanamida**

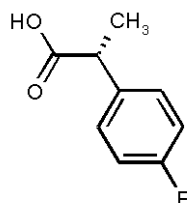
- 25 A una solución en agitación de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (1,0 g) en DMF (45 ml) y diclorometano (90 ml) se le añadieron bicarbonato de sodio (766 mg), el **Int09.03** (844 mg) y HATU (2,6 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió agua y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió una solución parcialmente saturada de bicarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el disolvente se retiró al vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 1,53 g del compuesto del título.

- 30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$  [ppm] = 1,23 (12H), 1,37 (3H), 3,74-3,87 (1H), 7,06-7,16 (2H), 7,31-7,42 (2H), 7,51-7,61 (4H), 10,12 (1H).

**Ejemplo Intermedio Int21.05****ácido (4-[(2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil]amino}fenil)borónico**

5 A una solución en agitación de clorhidrato de ácido (4-aminofenil)borónico (2,00 g) en DMF (42 ml) se le añadieron bicarbonato de sodio (2,9 g), ácido (2R)-2-(4-fluorofenil)propanoico (2,04 g) y HATU (6,58 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. Se añadió agua (140 ml), y la mezcla se agitó durante 2 h. El precipitado de color blanco se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para dar 2,86 g del compuesto del título.

10 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ [ppm] = 1,39 (3H), 3,84 (1H), 7,08-7,21 (2H), 7,35-7,44 (2H), 7,52 (2H), 7,69 (2H), 7,88 (2H), 10,07 (1H).

**Intermedio Int09.03****ácido (2R)-2-(4-fluorofenil)propanoico**

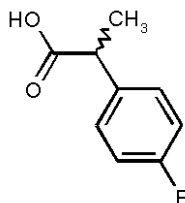
15 A una solución en agitación de **Int09.02** (23,6 g) en acetato de etilo en reflujo (250 ml) se le añadió una solución de (1S)-1-feniletanamina (17,35 g) en acetato de etilo. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente a lo largo de 1 h. Se recogió un sólido de color blanco mediante filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó al vacío para dar 27,5 g de un sólido. El sólido se recristalizó a partir de 400 ml de acetato de etilo en reflujo. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se recogió un sólido de color blanco mediante filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó al vacío para dar 18,3 g de un sólido. El sólido se recristalizó dos veces desde acetato de etilo en reflujo (350 ml; 300 ml). Se recogió un sólido de color blanco mediante filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó al vacío para dar 10,51 g de un sólido. El sólido se disolvió en agua, se añadió ácido clorhídrico (c=2,0 M) hasta alcanzarse pH 5 y la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó (sulfato de sodio) y el disolvente se retiró al vacío para dar 5,6 g del producto del título. El producto en bruto se usó sin purificación adicional.

25 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1,31 (d, 3H), 3,66 (q, 1H), 7,05 - 7,16 (m, 2H), 7,24 - 7,33 (m, 2H), 12,28 (s a, 1H).

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: -79,3° (en DMSO)

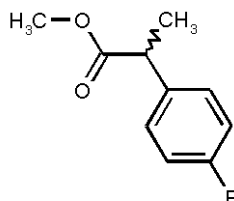
Determinación de pureza enantiomérica mediante HPLC quiral analítica:

30 Columna: Chiralcel OJ-H 150x4,6; Flujo: 1,00 ml/min; Disolvente: A: Hexano, B: 2-propanol con ácido fórmico al 0,1 %; Mezcla de disolventes: A al 80 % + B al 20 %. Tiempo de ejecución: 30 min. Tiempo de retención: 3,41 min; UV 254 nm; Relación enantiomérica: 99,8 %:0,2 %.

**Intermedio Int09.02****ácido rac-2-(4-fluorofenil)propanoico**

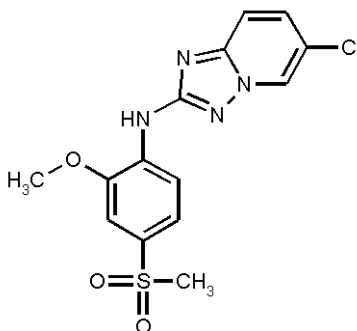
- 5 A una solución en agitación de **Int09.01** (18,9 g) en etanol (200 ml) se añadió una solución de hidróxido de potasio (35 g) disuelto en agua (200 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 4 h. Se añadió ácido clorhídrico (c=4,0 M) hasta alcanzarse pH 5 y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó y el disolvente se retiró al vacío para dar 15,64 g del producto del título. El producto en bruto se usó sin purificación adicional.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1,31 (d, 3H), 3,66 (q, 1H), 7,05 - 7,15 (m, 2H), 7,24 - 7,33 (m, 2H), 12,30 (s, 1H).

**10 Intermedio Int09.01****2-(4-fluorofenil)propanoato de rac-metilo**

- 15 A una solución en agitación de diisopropilamina (13,0 g) en tetrahidrofurano (160 ml) se le añadió una solución de n-butillitio en hexano (51,4 ml; c= 2,5 M) a -78 °C. La solución se agitó a 0 °C durante 15 minutos. La solución se enfrió a -78 °C y se añadió una solución de (4-fluorofenil)acetato de metilo (18,0 g), disuelto en tetrahidrofurano (40 ml). La solución se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Se añadió yoduro de metilo (10,0 ml) a -78 °C, y la solución se dejó calentar hasta 0 °C a lo largo de 1 h. Se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó (sulfato de sodio) y el disolvente se retiró al vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 18,9 g del compuesto del título.

- 20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1,34 (d, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,79 (q, 1H), 7,08 - 7,15 (m, 2H), 7,25 - 7,32 (m, 2H).

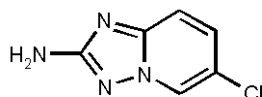
**Intermedio Int21.03****6-cloro-N-[2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**

- 25 A una suspensión en agitación de **Int21.02** (0,7 g) en tolueno (28 ml) se le añadieron el **Int03.02** (1,27 g), aducto cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II) metil-*terc*-butiléter (343 mg), X-Phos (202 mg) y fosfato de potasio en polvo (3,09 g). El matraz se desgasificó dos veces y se rellenó con argón. La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. Se añadió más aducto cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II) metil-*terc*-butiléter (30 mg) y X-Phos (19 mg) y la mezcla se calentó a reflujo

durante 15 h. El disolvente se retiró al vacío. La cromatografía en gel de sílice dio un sólido que se trituró acetato de etilo para dar 1,0 g del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 3,16 (3H), 3,95 (3H), 7,42 (1H), 7,50 (1H), 7,62-7,69 (2H), 8,41 (1H), 8,70 (1H), 9,17 (1H).

#### Intermedio Int21.02

#### 5 6-cloro[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-amina



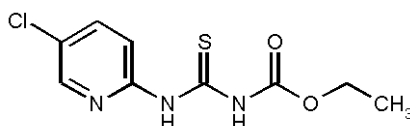
Se suspendió cloruro de hidroxilamonio (4,4 g) en metanol (35 ml) y etanol (35 ml) y se añadió base de Hünig (10,2 ml) a t.a. La mezcla se calentó a 60 °C, se añadió el **Int21.01** (4,4 g) en porciones y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. El disolvente se retiró al vacío y se añadió agua (150 ml). Se recogió un sólido mediante filtración, se lavó con agua y se secó al vacío.

Rendimiento: 2,0 g del compuesto del título.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 6,09 (2H), 7,28-7,37 (1H), 7,39-7,49 (1H), 8,84 (1H).

#### Intermedio Int21.01

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

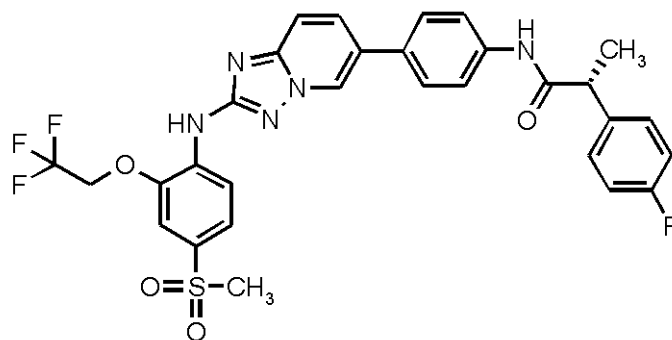


Se añadió isotiocianato de etoxicarbonilo (3,37 g) a una solución en agitación de 2-amino-5-cloropiridina (3,0 g) en dioxano (100 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. El disolvente se retiró al vacío. El sólido se disolvió en diclorometano y metanol (100: 1), se filtró y el disolvente se retiró al vacío para dar un sólido que se recristalizó desde acetato de etilo para dar 4,4 g del compuesto del título.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d): δ [ppm] = 1,35 (3H), 4,31 (2H), 7,71 (1H), 8,03 (1H), 8,34 (1H), 8,83 (1H), 12,09 (1H).

#### Preparación del compuesto A2

#### (2R)-2-(4-fluorofenil)-N-[4-(2-{[4-(metilsulfonyl)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-6-il)fenil]propanamida



A una suspensión en agitación de **Int08.021** (5,6 g) en DMF (45 ml) y diclorometano (90 ml) se le añadieron bicarbonato de sodio (1,97 g), ácido (2R)-2-(4-fluorofenil)propanoico (2,17 g) y HATU (6,69 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió agua, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió una solución parcialmente saturada de bicarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el disolvente se retiró al vacío. La cromatografía en gel de sílice-aminofase dio un sólido que se trituró con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano para dar 6,60 g del compuesto del título.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1,39 (d, 3H), 3,17 (s, 3H), 3,83 (q, 1H), 5,00 (q, 2H), 7,08 - 7,19 (m, 2H), 7,35 - 7,45 (m, 2H), 7,58 - 7,76 (m, 7H), 7,93 (dd, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,11 (d, 1H), 10,19 (s, 1H).

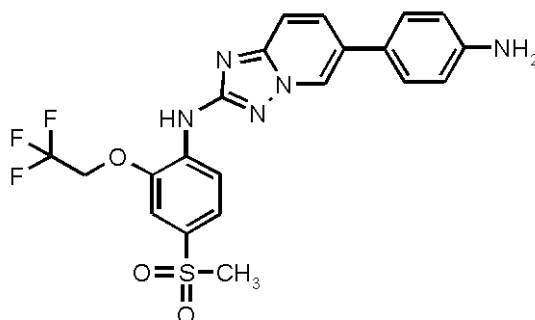
[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: -69,3° (en DMSO).

Determinación de pureza enantiomérica mediante HPLC quiral analítica:

- 5 Columna: Chiralcel OD-RH 150x4,6; Flujo: 1,00 ml/min; Disolvente: A: Agua con ácido fórmico al 0,1 %, B: Acetonitrilo; Mezcla de disolventes: A al 40 % + B al 60 %. Tiempo de ejecución: 20 min. Tiempo de retención: 12,28 min; UV 254 nm; Relación enantiomérica: <1 %: > 99 %.

#### Ejemplo Intermedio Int08.021

#### 6-(4-aminofenil)-N-[4-(metilsulfonil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil][1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-amina



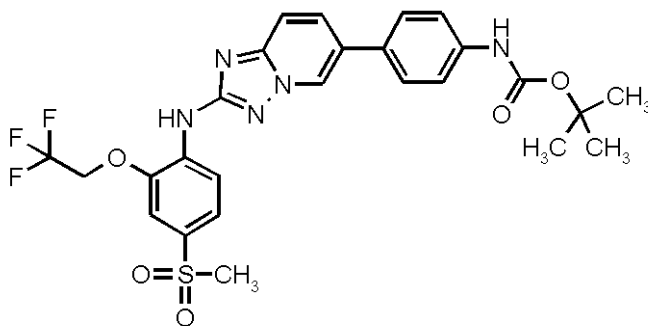
10 A una suspensión en agitación de **Int08.020** (11,9 g) en diclorometano (80 ml) se le añadió TFA (40 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h.

15 El disolvente se retiró al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo. Se añadió una solución parcialmente saturada de bicarbonato de sodio hasta alcanzarse pH 9. El sólido precipitado se recogió mediante filtración para dar 9,7 g del compuesto del título.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 3,16 (s, 3H), 5,00 (q, 2H), 5,34 (s a, 2H), 6,60 - 6,68 (m, 2H), 7,39 - 7,48 (m, 2H), 7,57 - 7,66 (m, 3H), 7,85 (dd, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,89 - 8,96 (m, 1H).

#### Ejemplo Intermedio Int08.020

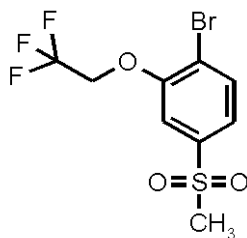
20 **[4-(2-{[4-(metilsulfonil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-amino}[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-6-il)fenil]carbamato de terc-butilo**



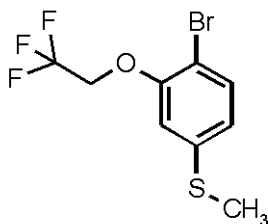
25 A una suspensión en agitación de **Int01.03** (4,0 g) en tolueno (77 ml) y NMP (7,7 ml) se le añadieron **Int05.03** (4,91 g), aducto cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II) metil-terc-butiléter (254 mg) y X-Phos (150 mg) y el matraz se desgasificó dos veces y se rellenó con argón. La mezcla se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se añadió fosfato de potasio en polvo (9,13 g) y el matraz se desgasificó dos veces y se rellenó con argón. La mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una columna de gel de sílice-aminofase y el disolvente se retiró al vacío. La cromatografía en gel de sílice-aminofase dio un sólido que se trituró con una mezcla de hexano y diclorometano para dar 6,05 g del compuesto del título.

30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1,46 (s, 9H), 3,17 (s, 3H), 5,00 (q, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,60 - 7,71 (m, 5H), 7,93 (dd, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,54 (s, 1H), 9,09 (dd, 1H), 9,46 (s, 1H).



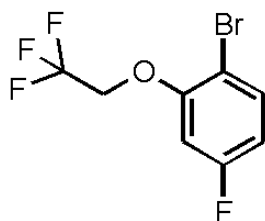
**Ejemplo Intermedio Int05.03****1-bromo-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzeno-2-(metilsulfonil)benzeno**

5 A una solución en agitación de **Int05.02** (3,8 g) en cloroformo (100 ml) se le añadió ácido 3-clorobencencarboperoxoico (mCPBA) (8,48 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Con enfriamiento en baño de hielo, se añadió una solución parcialmente saturada de bicarbonato de sodio y una solución de tiosulfato de sodio 0,2 M, la mezcla se agitó durante 30 minutos y la mezcla se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con una solución de tiosulfato de sodio 0,2 M y una solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el disolvente se retiró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice dio un sólido que se trituró  
10 con éter para dar 2,1 g del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d): δ [ppm] = 3,06 (s, 3H), 4,50 (q, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,81 (d, 1H).

**Ejemplo Intermedio Int05.02****1-bromo-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzeno-2-(metilsulfanil)benzeno**

15 A una solución en agitación de **Int05.01** (4,0 g) en DMF (15 ml) se le añadió metantioolato de sodio (1,0 g). La mezcla se agitó durante 2 h a 60 °C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el disolvente se retiró al vacío para dar 3,8 g del compuesto del título en bruto, que se usó para el siguiente paso sin purificación.

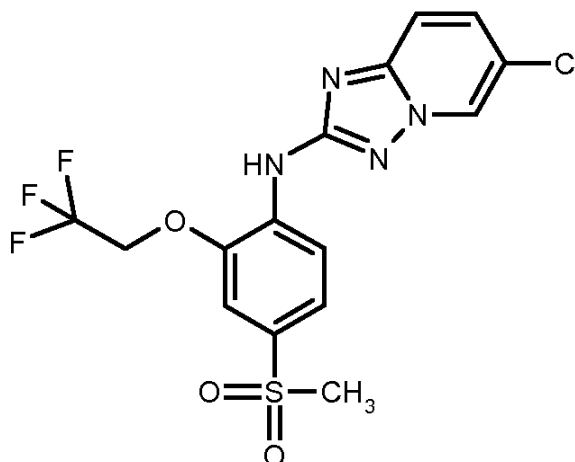
20 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CLOROFORMO-d): δ [ppm] = 2,48 (s, 3H), 4,39 (q, 2H), 6,78 - 6,88 (m, 2H), 7,46 (d, 1H).

**Ejemplo Intermedio Int05.01****1-bromo-4-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzeno**

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

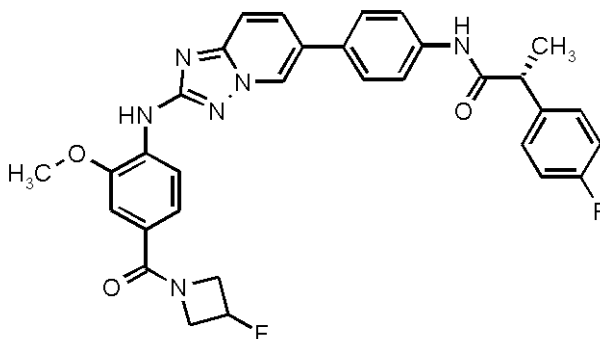
30

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CLOROFORMO-d): δ [ppm] = 4,39 (q, 2H), 6,62 - 6,78 (m, 2H), 7,53 (dd, 1H).

**Ejemplo Intermedio Int05.04.****6-cloro-N-[4-(metilsulfonyl)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil][1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-amina**

5 Comenzando con el **Intermedio Int21.02** (1,4 g) y el **Ejemplo Intermedio Int05.03** (3,18 g) se preparó de manera análoga el **Ejemplo Intermedio Int05.04** al procedimiento para la preparación del **Intermedio Int21.03**.

Rendimiento: 3,49 g del compuesto del título.

**Preparación del compuesto A3****(2R)-N-{4-[2-({4-[(3-fluoroazetidín-1-il)carbonil]-2-metoxifenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-6-il]fenil}-2-(4-fluorofenil)propanamida**

10 A una suspensión en agitación de **Int08.061** (1,10 g) en DMF (8,5 ml) y diclorometano (17 ml) se le añadieron bicarbonato de sodio (427 mg), ácido (2R)-2-(4-fluorofenil)propanoico (470 mg) y HATU (1,45 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió agua y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió una solución parcialmente saturada de bicarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el disolvente se retiró al vacío. La cromatografía en gel de sílice-aminofase dio 1,13 g del compuesto del título.

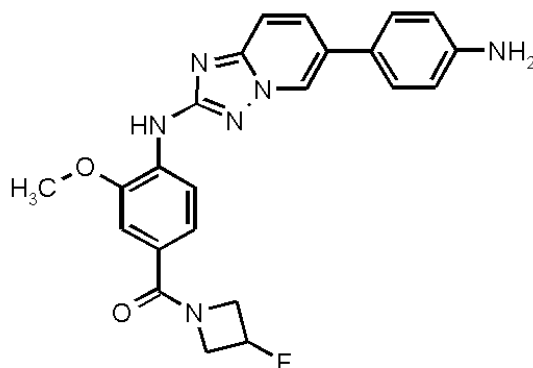
15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1,42 (d, 3H), 3,86 (q, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,98 - 4,80 (m, 4H), 5,44 (m, 1H, *J*=57,5 Hz), 7,12 - 7,20 (m, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,40 - 7,46 (m, 2H), 7,63 - 7,76 (m, 5H), 7,93 (dd, 1H), 8,31 - 8,39 (m, 2H), 9,11 (d, 1H), 10,19 (s, 1H).

20  $[\alpha]_D^{20}$ : -70,0° (en DMSO).

Determinación de pureza enantiomérica mediante HPLC quiral analítica:

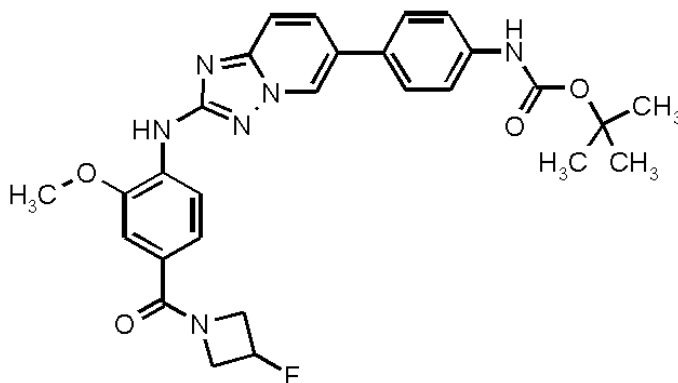
Columna: Chiralcel OD-RH 150x4,6; Flujo: 1,00 ml/min; Disolvente: A: Agua con ácido fórmico al 0,1 %, B: Acetonitrilo; Mezcla de disolventes: A al 40 % + B al 60 %. Tiempo de ejecución: 20 min. Tiempo de retención: 13,88 min; UV 254 nm; Relación enantiomérica: <1 %: > 99 %.

25

**Ejemplo Intermedio Int08.061****(4-{[6-(4-aminofenil)[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il]amino}-3-metoxifenil)(3-fluoroazetidín-1-il)metadona**

5 A una suspensión en agitación de **Int08.060** (7,8 g) en diclorometano (55 ml) se le añadió TFA (28 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo. Se añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio hasta alcanzarse pH 9. El sólido precipitado se recogió mediante filtración para dar 5,2 g del compuesto del título. El producto en bruto se usó para el siguiente paso sin purificación adicional.

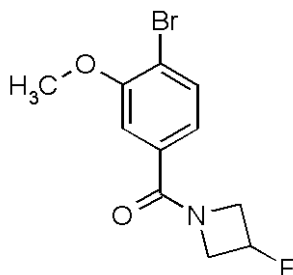
10 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 3,90 (s, 3H), 4,45 (s a, 4H), 5,20 - 5,58 (m, 3H), 6,63 (d, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,52 - 7,61 (m, 1H), 7,81 (dd, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,86 - 8,94 (m, 1H).

**Ejemplo Intermedio Int08.060****{4-[2-({4-[(3-fluoroazetidín-1-il)carbonil]-2-metoxifenil)-amino}[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-6-il]fenil}carbamato de *terc*-butilo**

15 A una suspensión en agitación de **Int01.03** (6,0 g) en tolueno (350 ml) y NMP (29 ml) se le añadieron **Int02.05** (6,91 g), aducto cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triiisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II) metil-*terc*-butiléter (610 mg) y X-Phos (359 mg) y el matraz se desgasificó dos veces y se rellenó con argón. La mezcla se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se añadió fosfato de potasio en polvo (13,7 g) y el matraz se desgasificó dos veces y se rellenó con argón. La mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una columna de gel de sílice-aminofase y el disolvente se retiró al vacío. La cromatografía en gel de sílice-aminofase dio 7,9 g del compuesto del título.

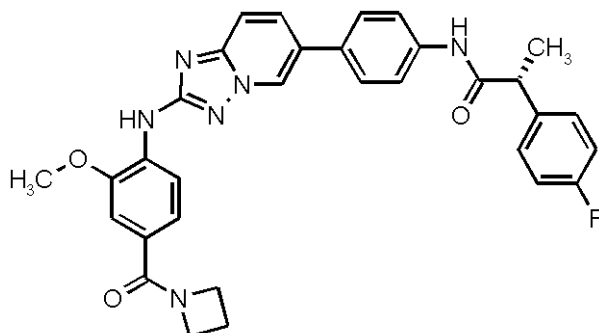
20 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1,46 (s, 9H), 3,90 (s, 3H), 4,04 - 4,80 (m, 4H), 5,27 - 5,57 (m, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,59 - 7,71 (m, 3H), 7,89 (dd, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 9,06 (d, 1H), 9,45 (s, 1H).

25

**Ejemplo Intermedio Int02.05****(4-Bromo-3-metoxifenil)(3-fluoroazetidín-1-il)metadona**

5 A una solución en agitación de ácido 4-bromo-3-metoxibenzoico (1,4 g) en DMF (15 ml) se le añadieron carbonato de potasio (2,51 g), clorhidrato de 3-fluoroazetidina (1,01 g) y HATU (3,69 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió agua, la mezcla se agitó durante 15 minutos y el disolvente se retiró al vacío. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el disolvente se retiró al vacío, para dar 1,25 g del compuesto del título.

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 3,90 (s, 3H), 3,99 - 4,16 (m, 1H), 4,31 - 4,65 (m, 3H), 5,36 (tt, 0,5H), 5,50 (tt, 0,5H), 7,14 (dd, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,66 (d, 1H).

**Preparación del compuesto A4****(2R)-N-[4-(2-([4-(azetidín-1-ilcarbonyl)-2-metoxifenil]amino)[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-6-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)propanamida**

15 A una suspensión en agitación de **Int08.071** (200 mg) en DMF (1,6 ml) y diclorometano (3,2 ml) se le añadieron bicarbonato de sodio (122 mg), ácido (2R)-2-(4-fluorofenil)propanoico (89 mg) y HATU (275 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió agua y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió una solución parcialmente saturada de bicarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con una mezcla de diclorometano y metanol (100:1). La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el disolvente se retiró al vacío. La cromatografía en gel de sílice-aminofase seguida por cromatografía sobre gel de sílice dio un sólido que se trituró con éter para dar 250 mg del compuesto del título.

20

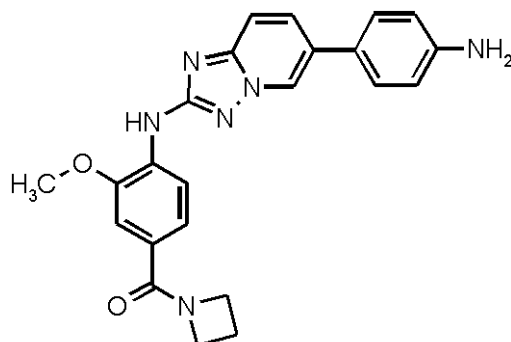
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1,39 (d, 3H), 2,22 (quin, 2H), 3,78 - 3,92 (m, 4H), 4,00 (s a, 2H), 4,32 (s a, 2H), 7,09 - 7,17 (m, 2H), 7,20 - 7,26 (m, 2H), 7,36 - 7,44 (m, 2H), 7,59 - 7,75 (m, 5H), 7,89 (dd, 1H), 8,24 - 8,36 (m, 2H), 9,08 (d, 1H), 10,18 (s, 1H).

25 [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: -63,5° (en DMSO).

Determinación de pureza enantiomérica mediante HPLC quiral analítica:

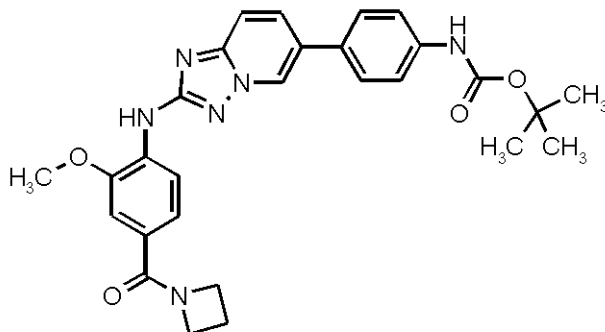
Columna: Chiralcel OD-RH 150x4,6; Flujo: 1,00 ml/min; Disolvente: A: Agua con ácido fórmico al 0,1 %, B: Acetonitrilo; Mezcla de disolventes: A al 40 % + B al 60 %. Tiempo de ejecución: 30 min. Tiempo de retención: 14,22 min; UV 254 nm; Relación enantiomérica: <2 %: > 98 %.

30

**Ejemplo Intermedio Int08.071****(4-([6-(4-aminofenil)[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il]amino)-3-metoxifenil)(azetidín-1-il)metadona**

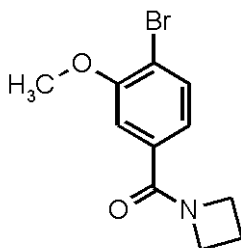
5 A una suspensión en agitación de **Int08.070** (600 mg) en diclorometano (12 ml) se le añadió TFA (2,2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió una solución saturada de carbonato de potasio hasta alcanzarse pH 9. La mezcla se extrajo con diclorometano y metanol (mezcla 10:1). La mezcla de reacción se filtró a través de una columna de gel de sílice-aminofase y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se trituró con etanol para dar 475 mg del compuesto del título.

10 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2,23 (quin, 2H), 3,88 (s, 3H), 4,00 (s a, 2H), 4,33 (s a, 2H), 5,30 (s, 2H), 6,62 (d, 2H), 7,18 - 7,28 (m, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,90 (d, 1H).

**Ejemplo Intermedio Int08.070****[4-(2-([4-(azetidín-1-ilcarbonyl)-2-metoxifenil]amino)-[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-6-il)fenil]carbamato de *terc*-butilo**

15 A una suspensión en agitación de **Int01.03** (672 mg) en tolueno (13 ml) y NMP (1,3 ml) se le añadieron **Int02.04** (670 mg), aducto cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II) metil-*terc*-butiléter (85 g), X-Phos (50 mg) y fosfato de potasio en polvo (1,32 g). El matraz se desgasificó dos veces y se rellenoó con argón. La mezcla se calentó a reflujo durante 16 h. La cromatografía en gel de sílice-aminofase de la mezcla cruda dio 600 mg del compuesto del título, que contenía una pequeña cantidad de **Int08.071**. El producto en bruto se usó para el siguiente paso sin purificación adicional.

20

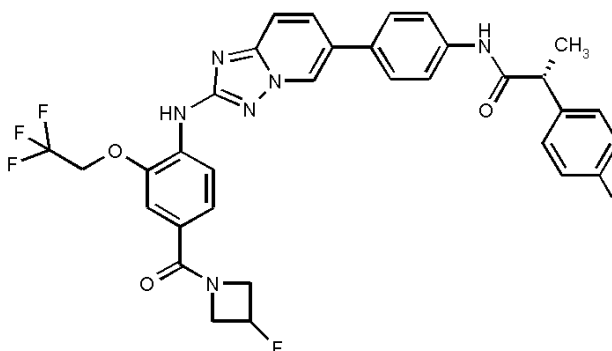
**Ejemplo Intermedio Int02.04****azetidín-1-il(4-bromo-3-metoxifenil)metadona**

A una solución en agitación de ácido 4-bromo-3-metoxibenzoico (400 mg) en DMF (4,0 ml) se le añadieron carbonato de potasio (720 mg), azetidina (148 mg) y TBTU (890 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 h. Se añadió agua, la mezcla se agitó durante 15 minutos y el disolvente se retiró al vacío. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el disolvente se retiró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice dio 370 mg del compuesto del título.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 2,15 - 2,27 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,00 (t, 2H), 4,26 (t, 2H), 7,07 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,61 (d, 1H).

#### Preparación del compuesto A5

10 **(2R)-N-{4-[2-({4-[(3-fluoroazetidín-1-il)carbonil]-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]amino)[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-6-il]fenil}-2-(4-fluorofenil)propanamida**



15 A una suspensión en agitación de **Int08.111** (300 mg) en DMF (6,0 ml) y diclorometano (12 ml) se le añadieron bicarbonato de sodio (151 mg), ácido (2R)-2-(4-fluorofenil)propanoico (111 mg) y HATU (296 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió agua y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió una solución parcialmente saturada de bicarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con una mezcla de diclorometano y metanol (100:1). La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el disolvente se retiró al vacío. La cromatografía en gel de sílice-aminofase seguida por cromatografía en gel de sílice dio un sólido que se trituró con etanol para dar 240 mg del compuesto del título.

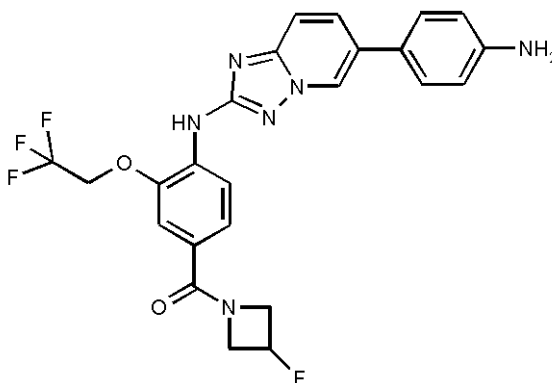
20 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1,39 (d, 3H), 3,83 (q, 1H), 3,91 - 4,73 (m, 4H), 4,92 (d, 2H), 5,25 - 5,58 (m, 1H), 7,13 (t, 2H), 7,33 - 7,46 (m, 4H), 7,59 - 7,76 (m, 5H), 7,91 (dd, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,32 - 8,40 (m, 1H), 9,10 (s, 1H), 10,18 (s, 1H).

Determinación de pureza enantiomérica mediante HPLC quiral analítica:

25 Columna: Chiralcel OD-RH 150x4,6; Flujo: 1,00 ml/min; Disolvente: A: Agua con ácido fórmico al 0,1 %, B: Acetonitrilo; Mezcla de disolventes: A al 40 % + B al 60 %. Tiempo de ejecución: 30 min. Tiempo de retención: 12,44 min; UV 254 nm; Relación enantiomérica: <2 %: > 98 %.

#### Ejemplo Intermedio Int08.111

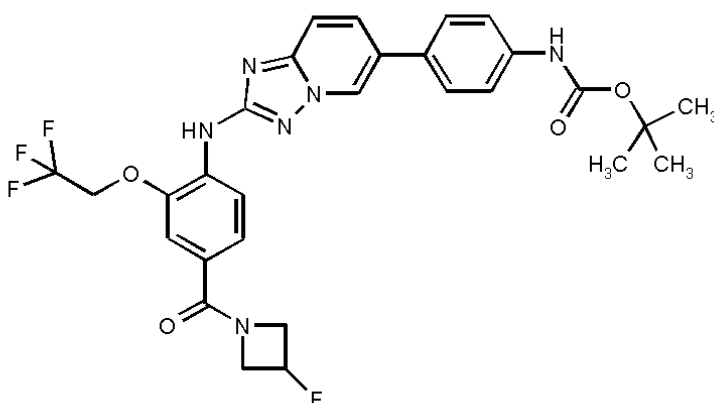
**[4-([6-(4-aminofenil)[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-il]amino)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil](3-fluoroazetidín-1-il)metadona**



Comenzando con el **Int08.110**, se preparó el **Int08.111** de manera análoga al procedimiento para la preparación de **Int08.071**.

#### Ejemplo Intermedio Int08.110

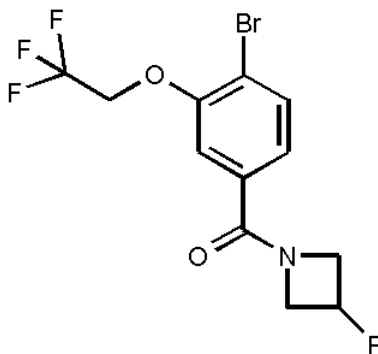
5 **{4-[2-({4-[(3-fluoroazetidín-1-il)carbonil]-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]amino)[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-6-il]fenil}carbamato de *tert*-butilo**



10 A una suspensión en agitación de **Int01.03** en tolueno (12 ml) y NMP (0,6 ml) se le añadieron el **Int06.04**, aducto cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II) metil-*tert*-butiléter, X-Phos y fosfato de potasio en polvo. El matraz se desgasificó dos veces y se rellenó con argón. La mezcla se calentó a reflujo durante 16 h. El disolvente se retiró al vacío. La cromatografía en gel de sílice-aminofase dio un sólido que se trituró con éter.

#### Ejemplo Intermedio Int06.04

**[4-bromo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil](3-fluoroazetidín-1-il)metanona**

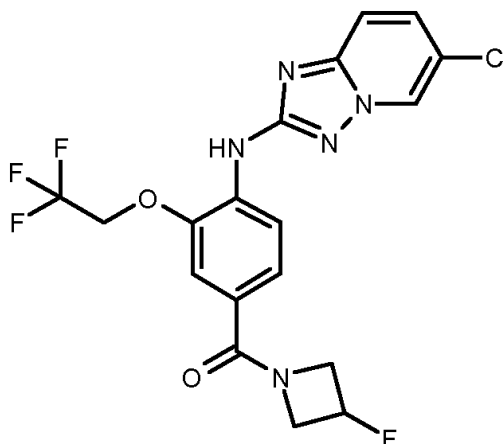


15 A una solución en agitación de ácido 4-bromo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoico en DMF (15 ml) se le añadieron carbonato de potasio (2,51 g), clorhidrato de 3-fluoroazetidina y HATU (3,69 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió agua, la mezcla se agitó durante 15 minutos y el disolvente se retiró al vacío. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el disolvente se retiró al vacío.

20

**Ejemplo Intermedio Int06.05.**

**{4-[(6-cloro[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il)amino]-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil}(3-fluoroazetidín-1-il)metanona**

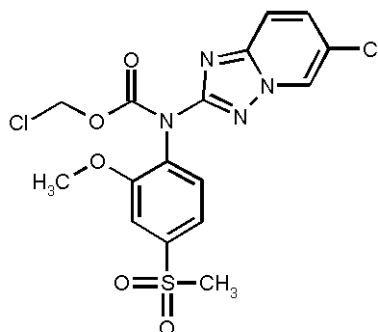


5 Comenzando con el Intermedio **Int21.02** (280 g) y el Ejemplo Intermedio **Int06.04** (680 mg), se preparó el **Ejemplo Intermedio Int06.05** de manera análoga al procedimiento de preparación del Intermedio **Int21.03**.

Rendimiento: 548 mg del compuesto del título.

**Ejemplo Intermedio IntP01.01**

**(6-cloro[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il)[2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]carbamato de clorometilo**

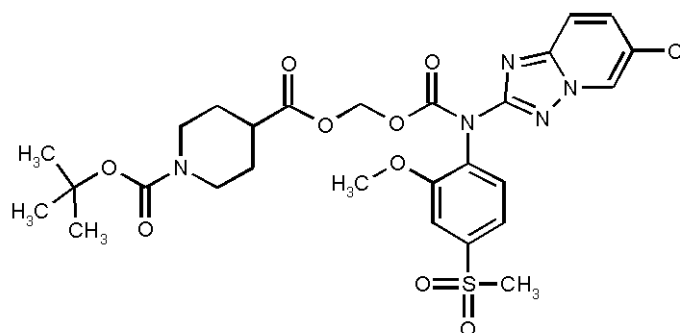


10 A una solución en agitación de **6-cloro-N-[2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil][1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-amina (Int21.03)** (2,00 g) en THF (100 ml) se le añadió hidruro de sodio (55 % p/p en aceite; 1,24 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 0 °C durante 15 minutos. Se añadió cloroformiato de clorometilo (1,29 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió una solución parcialmente saturada de cloruro de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó (sulfato de sodio) y el disolvente se retiró al vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 1,66 g del compuesto del título.

15

**Ejemplo Intermedio IntP01.02**

**4-[[[(6-cloro[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il)[2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]carbamoil]oxi]metil]piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo**

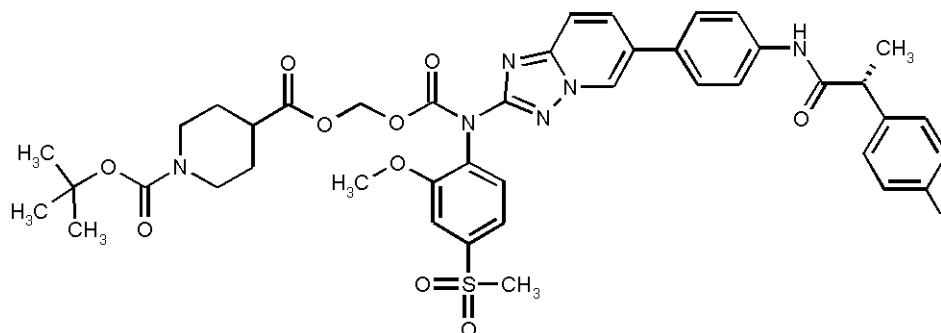




5 A una solución en agitación de **(6-cloro[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il)[2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil]carbamato de clorometilo** (200 mg) en DMF (10 ml) se le añadieron **ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-carboxílico** (257 mg) y carbonato de cesio (731 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el disolvente se retiró al vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 250 mg del compuesto del título.

#### Ejemplo Intermedio IntP01.03

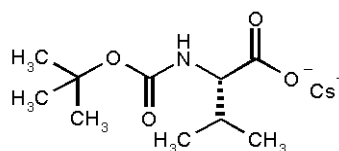
**(2R)-2-(4-fluorofenil)-N-[4-(2-{[2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-6-il)fenil]propanamida**



10 A una suspensión en agitación de **4-[[[(6-cloro[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il)[2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil]carbamoil]oxi]metil]piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo** (250 mg) en tolueno (10 ml) y NMP (0,5 ml) se le añadieron **ácido (4-{[(2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil]amino}fenil)borónico** (167 mg), fosfato de potasio monohidrato en polvo (329 mg), diciclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (31,8 mg) y acetato de paladio (8,7 mg) y el matraz se desgasificó dos veces y se rellenó con argón. La mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró y el disolvente se retiró al vacío. La cromatografía en gel de sílice seguida por HPLC preparativa en fase reversa dio 90 mg del compuesto del título.

#### Ejemplo Intermedio IntP02.01

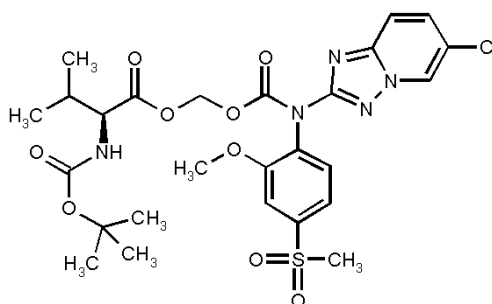
**(2S)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoato de cesio**



20 A una solución en agitación de *N*-(*terc*-butoxicarbonil)-L-valina (400 mg) en metanol (7,6 ml) se le añadió una solución de carbonato de cesio en agua hasta alcanzarse pH 7 (aprox. 300 mg de carbonato de cesio en 1,52 ml de agua) y la solución se agitó durante 30 minutos. El disolvente se retiró al vacío, se añadió tolueno y el disolvente se retiró nuevamente al vacío para dar 644 mg del compuesto del título.

#### 25 Ejemplo Intermedio IntP02.02

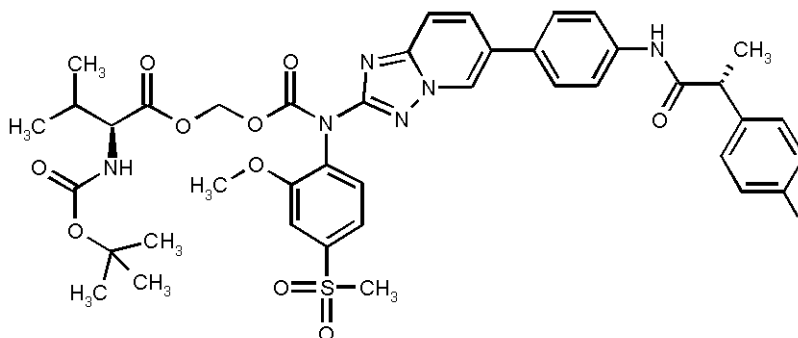
***N*-(*terc*-butoxicarbonil)-L-valinato de ((6-cloro[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il)[2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil]carbamoil]oxi)metilo**



5 A una solución en agitación de (6-cloro[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il)[2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil]carbamoato de clorometilo (500 mg) en DMF (25 ml) se le añadió (2S)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoato de cesio (627 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el disolvente se retiró al vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 568 mg del compuesto del título.

#### Ejemplo Intermedio IntP02.03

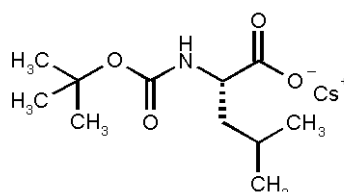
**N-(*tert*-butoxicarbonil)-L-valinato de ([6-(4-[(2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil]amino)fenil][1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il][2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil]carbamoil)oxi)metilo**



10 A una suspensión en agitación de N-(*tert*-butoxicarbonil)-L-valinato de ([6-(4-[(2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil]amino)fenil][1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il)[2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil]carbamoil)oxi)metilo (580 mg) en tolueno (20,5 ml) y NMP (2,0 ml) se le añadieron ácido (4-[(2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil]amino)fenilborónico (399 mg), fosfato de potasio monohidrato en polvo (787 mg), dicalohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (76 mg) y acetato de paladio (20,8 mg) y el matraz se desgasificó dos veces y se rellenó con argón. La mezcla se calentó a reflujo durante 20 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de una columna de gel de sílice y el disolvente se retiró al vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 284 mg del compuesto del título.

#### Ejemplo Intermedio IntP03.01

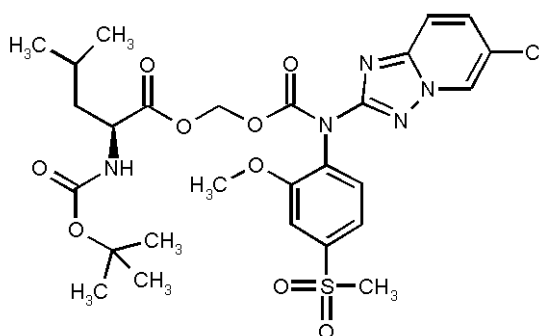
**(2S)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-4-metilpentanoato de cesio**



20 A una solución en agitación de N-(*tert*-butoxicarbonil)-L-leucina (1,0 g) en metanol (18,0 ml) se le añadió una solución de carbonato de cesio en agua hasta alcanzarse pH 7 (aprox. 704 mg de carbonato de cesio en 3,6 ml de agua) y la solución se agitó durante 30 minutos. El disolvente se retiró al vacío, se añadió tolueno y el disolvente se retiró nuevamente al vacío para dar 1,59 g del compuesto del título.

#### Ejemplo Intermedio IntP03.02

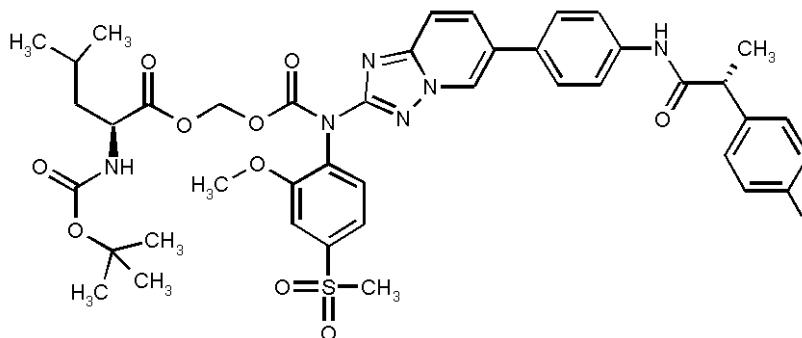
**N-(*tert*-butoxicarbonil)-L-leucinato de ([6-(4-[(2R)-2-(4-clorofenil)propanoil]amino)fenil][1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il)[2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil]carbamoil)oxi)metilo**



- 5 A una solución en agitación de (6-cloro[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il)[2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil]carbamoato de clorometilo (150 mg) en DMF (7,5 ml) se le añadió (2S)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-4-metilpentanoato de cesio (196 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el disolvente se retiró al vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 179 mg del compuesto del título.

#### Ejemplo Intermedio IntP03.03

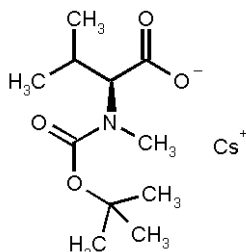
**N-(*tert*-butoxicarbonil)-L-leucinato de ({[6-(4-{{(2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil}amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il][2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil]carbamoil}oxi)metilo**



- 10 A una suspensión en agitación de N-(*tert*-butoxicarbonil)-L-leucinato de ({[6-(4-{{(2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil}amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il][2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil]carbamoil}oxi)metilo (170 mg) en tolueno (6,0 ml) y NMP (0,6 ml) se le añadieron ácido (4-{{(2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil}amino}fenil)borónico (114 mg), fosfato de potasio monohidrato en polvo (225 mg), dicitclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (21,8 mg) y acetato de paladio (6,0 mg) y el matraz se desgasificó dos veces y se rellenó con argón. La mezcla se calentó a reflujo durante 20 minutos.
- 15 La mezcla de reacción se filtró a través de una columna de gel de sílice y el disolvente se retiró al vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 76 mg del compuesto del título.

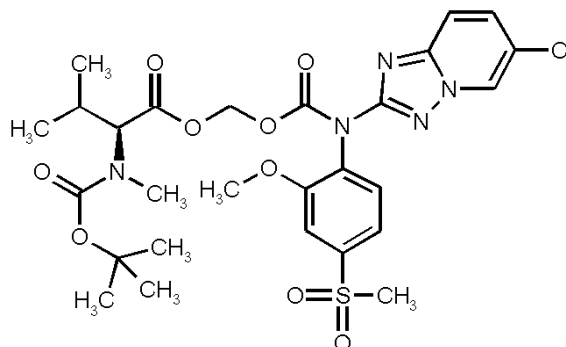
#### Ejemplo Intermedio IntP04.01

**(2S)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)(metil)amino]-3-metilbutanoato de cesio**



- 20 A una solución en agitación de N-(*tert*-butoxicarbonil)-N-metil-L-valina (1,0 g) en metanol (18,0 ml) se le añadió una solución de carbonato de cesio en agua hasta alcanzarse pH 7 (aprox. 704 mg de carbonato de cesio en 3,5 ml de agua) y la solución se agitó durante 30 minutos. El disolvente se retiró al vacío, se añadió tolueno y el disolvente se retiró nuevamente al vacío para dar 1,55 g del compuesto del título.

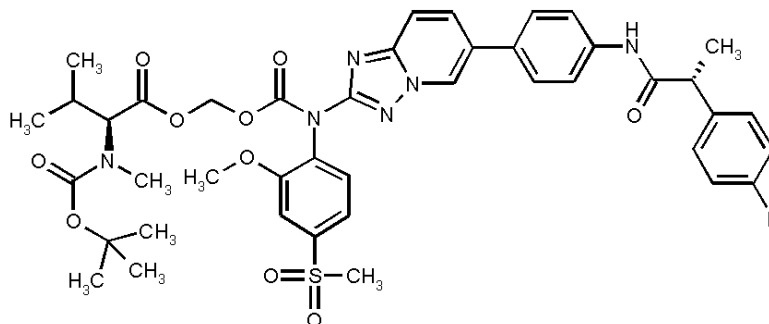
- 25 **Ejemplo Intermedio IntP04.02 N-(*tert*-butoxicarbonil)-N-metil-L-valinato de ({[6-(4-{{(2R)-2-(4-clorofenil)propanoil}amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il][2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil]carbamoil}oxi)metilo**



5 A una solución en agitación de (6-cloro[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il)[2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil]carbamato de clorometilo (220 mg) en DMF (11 ml) se le añadió (2S)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)(metil)amino]-3-metilbutanoato de cesio (278 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el disolvente se retiró al vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 298 mg del compuesto del título.

#### Ejemplo Intermedio IntP04.03

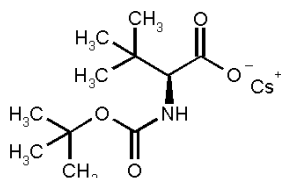
**N-(*tert*-butoxicarbonil)-N-metil-L-valinato de (([6-(4-[(2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil]amino)fenil][1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il][2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil]carbamoil)oxi)metilo**



10 A una suspensión en agitación de N-(*tert*-butoxicarbonil)-N-metil-L-valinato de (([6-cloro[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il][2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil]carbamoil)oxi)metilo (292 mg) en tolueno (10 ml) y NMP (1,0 ml) se le añadieron ácido (4-[(2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil]amino)fenilborónico (196 mg), fosfato de potasio monohidrato en polvo (387 mg), dicitohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (37,5 mg) y acetato de paladio (10,2 mg) y el matraz se desgasificó dos veces y se rellenó con argón. La mezcla se calentó a reflujo durante 20 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de una columna de gel de sílice y el disolvente se retiró al vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 110 mg del compuesto del título.

#### Ejemplo Intermedio IntP05.01

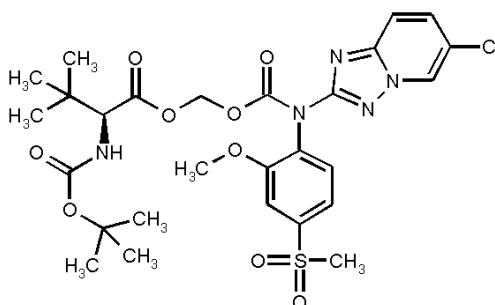
**(2S)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoato de cesio**



20 A una solución en agitación de N-(*tert*-butoxicarbonil)-N-metil-L-valina (4,08 g) en metanol (36 ml) se le añadió una solución de carbonato de cesio en agua hasta alcanzarse pH 7 (aprox. 2,85 g carbonato de cesio en 36 ml de agua) y la solución se agitó durante 30 minutos. El disolvente se retiró al vacío, se añadió tolueno y el disolvente se retiró nuevamente al vacío para dar 6,34 g del compuesto del título.

#### 25 Ejemplo Intermedio IntP05.02

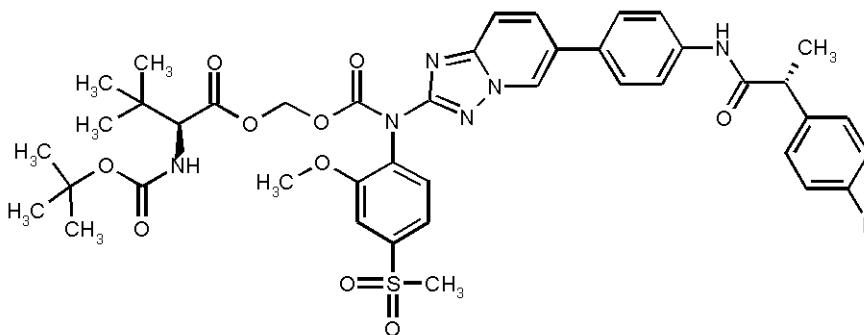
**N-(*tert*-butoxicarbonil)-3-metil-L-valinato de (([6-cloro[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il][2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil]carbamoil)oxi)metilo**



5 A una solución en agitación de **(6-cloro[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il)[2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil]carbamato de clorometilo** (1,66 g) en DMF (83 ml) se le añadió **(2S)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoato de cesio** (2,17 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el disolvente se retiró al vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 2,30 g del compuesto del título.

#### Ejemplo Intermedio IntP05.03

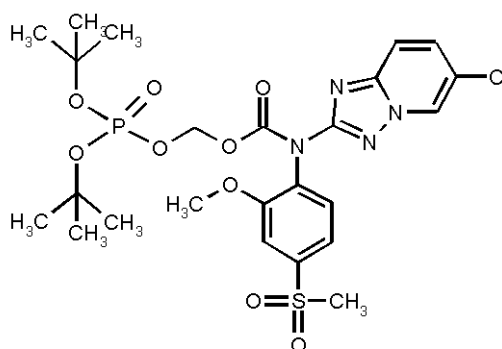
**N-(*tert*-butoxicarbonil)-3-metil-L-valinato de (([6-(4-((2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil)amino)fenil][1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il)[2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil]carbamoil)oxi)metilo**



10 A una suspensión en agitación de **N-(*tert*-butoxicarbonil)-3-metil-L-valinato de (([6-cloro[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il)[2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil]carbamoil)oxi)metilo** (404 mg) en tolueno (11,5 ml) se le añadieron **ácido (4-((2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil)amino)fenil)borónico** (245 mg), fosfato de potasio monohidrato en polvo (482 mg), dicitohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (46,6 mg) y acetato de paladio (12,8 mg) y el matraz se desgasificó dos veces y se rellenó con argón. La mezcla se calentó a 100 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de una columna de gel de sílice y el disolvente se retiró al vacío. La cromatografía en gel de sílice dio un sólido que se trituroó con una mezcla de hexano y diclorometano para dar 223 mg del compuesto del título.

#### Ejemplo Intermedio IntP06.01

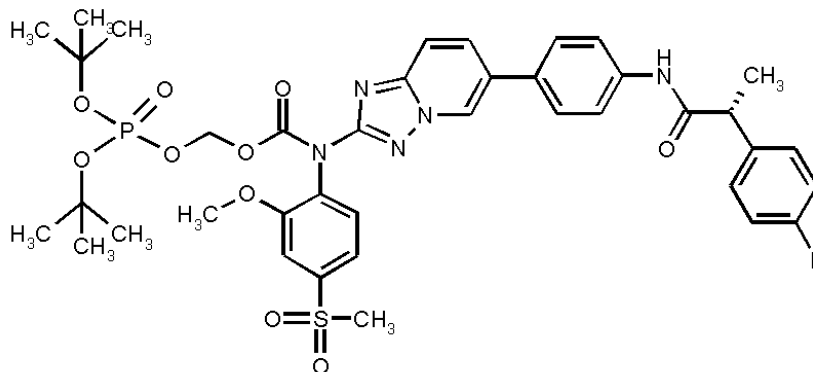
20 **(6-cloro[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il)[2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil]carbamato de ((di-*tert*-butoxifosforil)oxi)metilo**



25 A una solución en agitación de **(6-cloro[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il)[2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil]carbamato de clorometilo** (200 mg) en DMF (6,0 ml) se le añadió **di-*tert*-butilfosfato de potasio** (278 mg) y la mezcla se calentó a 75 °C durante 75 minutos en un horno de microondas. Se añadió agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el disolvente se retiró al vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 80 mg del compuesto del título.

## Ejemplo Intermedio IntP06.02

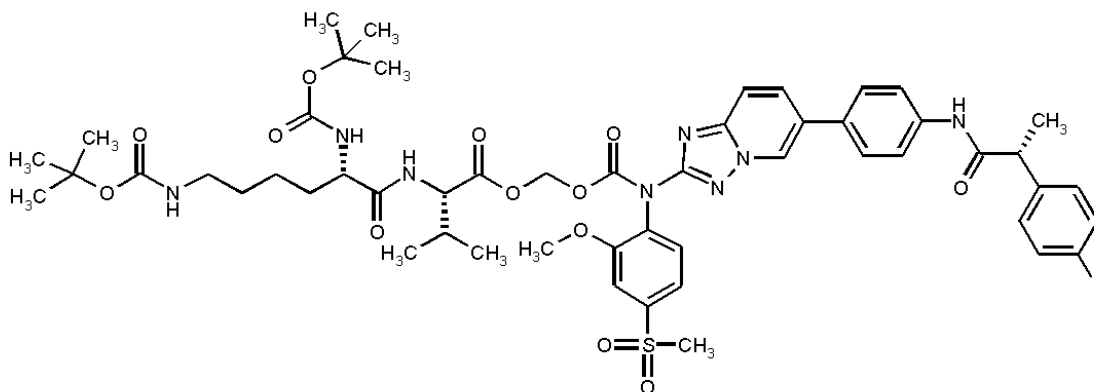
**[6-(4-[[[(2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil]amino]fenil][1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il][2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]carbamoato de [(di-*tert*-butoxifosforil)oxi]metilo**



- 5 A una suspensión en agitación de **(6-cloro[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il)[2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]carbamoato de [(di-*tert*-butoxifosforil)oxi]metilo** (77 mg) en tolueno (3,0 ml) y NMP (0,3 ml) se le añadieron **ácido (4-[[[(2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil]amino]fenil]borónico** (53,6 mg), fosfato de potasio monohidrato en polvo (106 mg), dicitclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (10,2 mg) y acetato de paladio (2,8 mg) y el matraz se desgasificó dos veces y se rellenó con argón. La mezcla se calentó a 100 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de una columna de gel de sílice y el disolvente se retiró al vacío. La cromatografía en gel de sílice dio un sólido que se trituró con una mezcla de hexano y diclorometano para dar 35 mg del compuesto del título.

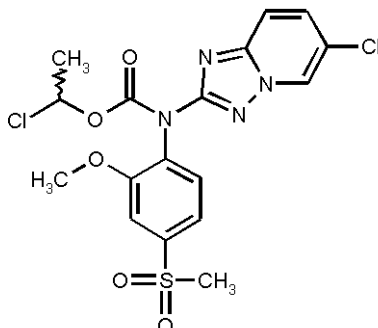
## Ejemplo Intermedio IntP07.01

- 15 **N<sup>2</sup>,N<sup>6</sup>-bis(*tert*-butoxicarbonil)-L-lisil-L-valinato de ([6-(4-[[[(2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil]amino]fenil][1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il][2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]carbamoil)oxi]metilo**



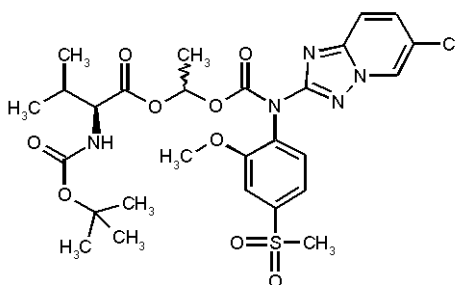
- 20 A una suspensión en agitación de **clorhidrato de L-valinato de ([6-(4-[[[(2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil]amino]fenil][1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il][2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]carbamoil)oxi]metilo (1:1)** (122 mg) en DMF (2,6 ml) y diclorometano (1,3 ml) se le añadieron bicarbonato de sodio (37 mg), N<sup>2</sup>,N<sup>6</sup>-bis(*tert*-butoxicarbonil)-L-lisina (56 mg) y HATU (84 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió agua, y la mezcla se agitó durante 2 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el disolvente se retiró al vacío para dar 61 mg del producto del título como un producto en bruto que se usó para el siguiente paso sin purificación.

## Ejemplo Intermedio IntP08.01

**(6-cloro[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il)[2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil]carbamato de 1-cloroetilo**

- 5 A una solución en agitación de **6-cloro-N-[2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil][1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-amina (Int21.03)** (1,00 g) en THF (100 ml) se le añadió hidruro de sodio (55 %p/p en aceite; 618 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 0 °C durante 15 minutos. Se añadió **1-clorocloroformiato de etilo** (0,78 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió una solución parcialmente saturada de cloruro de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó (sulfato de sodio) y el disolvente se retiró al vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 1,03 g del compuesto del título.

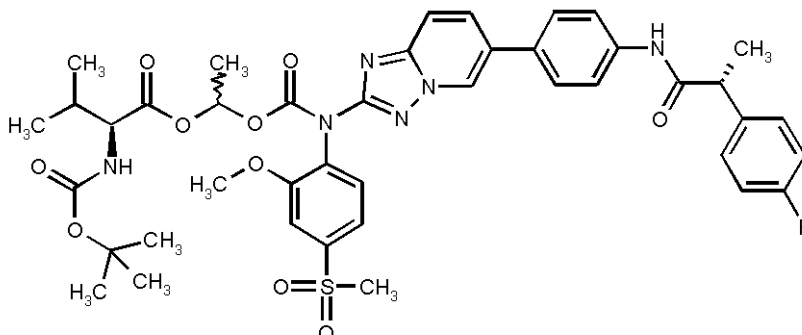
## 10 Ejemplo Intermedio IntP08.02

**N-(terc-butoxicarbonil)-L-valinato de (1RS)-1-(((6-cloro[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il)[2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil]carbamoyl)oxi)etilo (mezcla de 2 epimeros)**

- 15 A una solución en agitación de **(6-cloro[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il)[2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil]carbamato de 1-cloroetilo** (500 mg) en DMF (24 ml) se le añadió **(2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoato de cesio** (608 mg) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 16 h. Se añadió agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el disolvente se retiró al vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 626 mg del compuesto del título.

## Ejemplo Intermedio IntP08.03

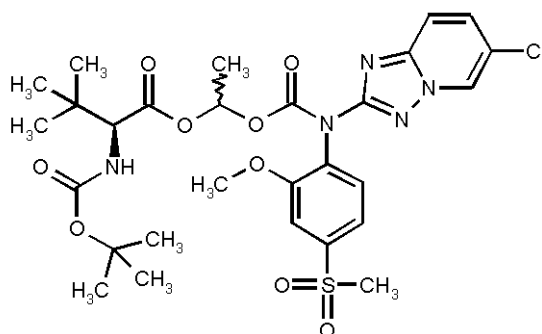
- 20 **N-(terc-butoxicarbonil)-L-valinato de (1RS)-1-(((6-(4-((2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil)amino)fenil)[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il)[2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil]carbamoyl)oxi)etilo (mezcla de 2 epimeros)**



5 A una suspensión en agitación de **N-(*tert*-butoxicarbonil)-L-valinato de 1-((6-cloro[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il)[2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil]carbamoil)oxi)etilo** (595 mg) en tolueno (20 ml) y NMP (2,0 ml) se añadió **ácido (4-(((2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil)amino)fenil)borónico** (400 mg), fosfato de potasio monohidrato en polvo (789 mg), dicitclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (76,3 mg) y acetato de paladio (20,9 mg) y el matraz se desgasificó dos veces y se rellenó con argón. La mezcla se calentó a 100 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de una columna de gel de sílice y el disolvente se retiró al vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 341 mg del compuesto del título.

#### Ejemplo Intermedio IntP09.01

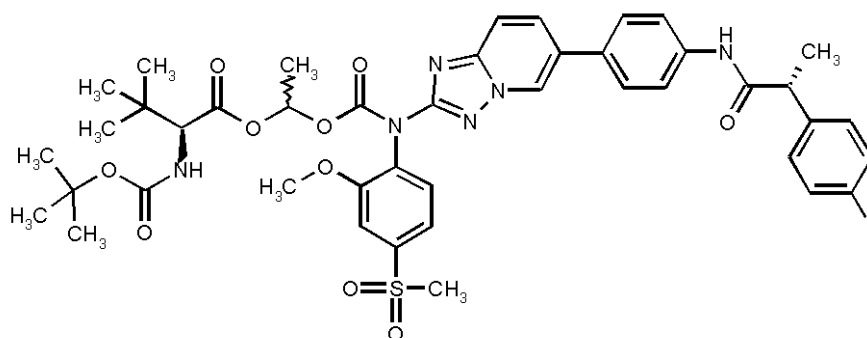
10 **N-(*tert*-butoxicarbonil)-3-metil-L-valinato de (1RS)-1-((6-cloro[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il)[2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil]carbamoil)oxi)etilo (mezcla de 2 epimeros)**



15 A una solución en agitación de **(6-cloro[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il)[2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil]carbamoilato de 1-cloroetilo** (500 mg) en DMF (24 ml) se le añadió **(2S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3,3-dimetilbutanoato de cesio** (633 mg) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 16 h. Se añadió agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el disolvente se retiró al vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 548 mg del compuesto del título.

#### Ejemplo Intermedio IntP09.02

**N-(*tert*-butoxicarbonil)-3-metil-L-valinato de (1RS)-1-((6-(4-(((2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil)amino)fenil)[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il)[2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil]carbamoil)oxi)etilo (mezcla de 2 epimeros)**



20 A una suspensión en agitación de **N-(*tert*-butoxicarbonil)-3-metil-L-valinato de (1RS)-1-((6-cloro[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il)[2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil]carbamoil)oxi)etilo** (mezcla de 2 isómeros) (100 mg) en tolueno (3,4 ml) y NMP (0,34 ml) se añadió **ácido (4-(((2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil)amino)fenil)borónico** (65,8 mg), fosfato de potasio monohidrato en polvo (130 mg), dicitclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (12,6 mg) y acetato de paladio (3,4 mg) y el matraz se desgasificó dos veces y se rellenó con argón. La mezcla se calentó a reflujo durante 20 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de una columna de gel de sílice y el disolvente se retiró al vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 42 mg del compuesto del título como una mezcla de 2 epimeros.

Procedimiento a gran escala:

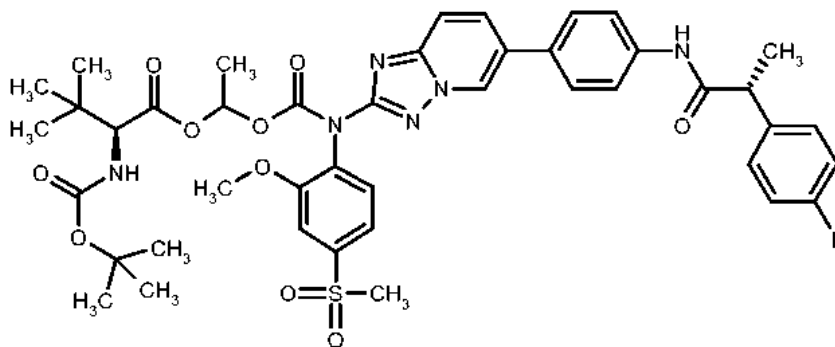
30 A una suspensión en agitación de **1-((6-cloro[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il)[2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil]carbamoil)oxi)etil N-(*tert*-butoxicarbonil)-3-metil-L-valinato** (8830 mg) en tolueno (250 ml) y NMP (12 ml) se le añadieron **ácido (4-(((2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil)amino)fenil)borónico** (4558 mg), monohidrato de fosfato de potasio en polvo (9627 mg), dicitclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (931 mg) y acetato de paladio (255 mg) y el matraz se desgasificó dos veces y se rellenó con argón. La mezcla se calentó a reflujo



durante 20 minutos. La mezcla de reacción se filtró dos veces a través de una columna sobre gel de sílice y el disolvente se retiró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice dio 5035 mg del compuesto del título como una mezcla de 2 epímeros.

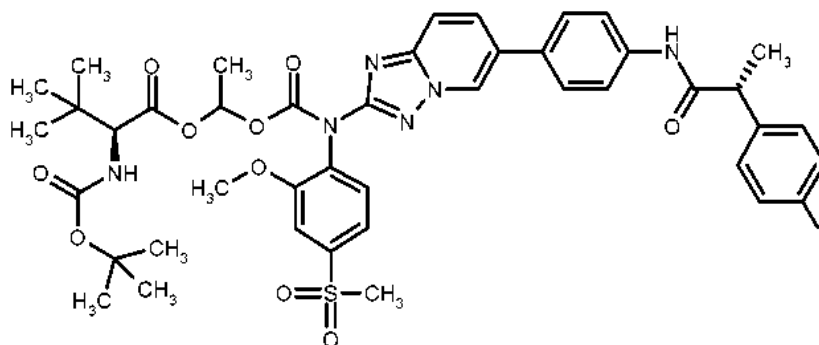
#### Ejemplo Intermedio IntP09.03

- 5 (1R o 1S)-1-({[6-(4-{{(2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil]amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il][2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil]carbamoil]oxi)etil-N-(terc-butoxicarbonil)-3-metil-L-valinato (estereoisómero individual A)



#### Ejemplo Intermedio IntP09.04

- 10 (1S o 1R)-1-({[6-(4-{{(2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil]amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il][2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil]carbamoil]oxi)etil-N-(terc-butoxicarbonil)-3-metil-L-valinato (estereoisómero individual B)

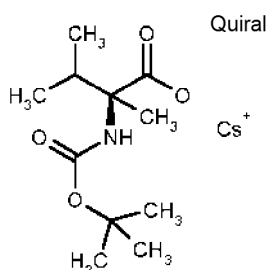


- 15 Se separaron 7,96 g de (1RS)-1-({[6-(4-{{(2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil]amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il][2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil]carbamoil]oxi)etil N-(terc-butoxicarbonil)-3-metil-L-valinato (mezcla de 2 epímeros) en los estereoisómeros individuales (Ejemplo Intermedio IntP09.03 e Ejemplo Intermedio IntP09.04) a través de HPLC quiral preparativa.

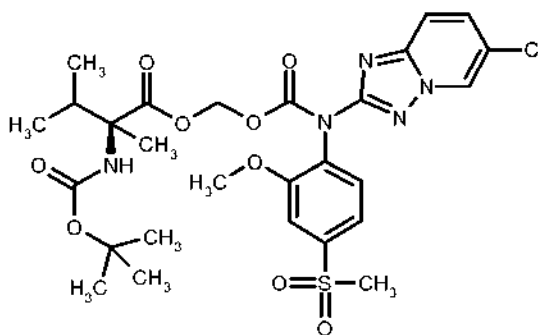
|              |   |
|--------------|---|
| Sistema:     | Agilent: Prep 1200, 2xPrep Pump, DLA, MWD, Gilson: Liquid Handler 215 |
| Columna:     | Chiralpak IB 5 $\mu$ m 250x30 mm                                      |
| Disolvente:  | Hexano / etanol 70:30 (v/v)   |
| Flujo:       | 50 ml/min   |
| Temperatura: | TA  |
| Solución:    | 7960 mg / 29,6 ml DCM/MeOH  |
| Inyección:   | 47 x 0,63 ml  |

(continuación)

| Detección: UV 280 nm                |                            |             |             |
|-------------------------------------|----------------------------|-------------|-------------|
|                                     | Tiempo de retención en min | pureza en % | rendimiento |
| <b>Ejemplo Intermedio IntP09.03</b> |                            |             |             |
| Estereoisómero A                    | 10,2 - 13,2                | > 99,9 %    | 2997 mg     |
| <b>Ejemplo Intermedio IntP09.04</b> |                            |             |             |
| Estereoisómero B                    | 13,7 - 20,6                | 99,1 %      | 3386 mg     |

**Ejemplo Intermedio IntP10.01****(2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2,3-dimetilbutanoato de cesio**

- 5 El Ejemplo Intermedio IntP10.01. se preparó de manera análoga al procedimiento para la preparación del Ejemplo Intermedio IntP02.01.

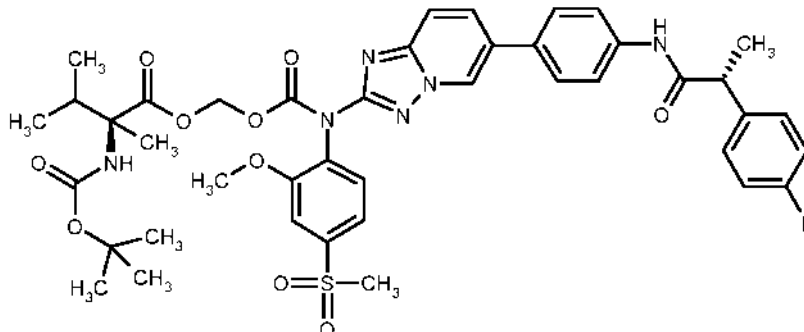
**Ejemplo Intermedio IntP10.02****(((6-cloro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)[2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil]carbamoil)oxi)metilN-(terc-butoxicarbonil)-3-metil-L-isovalinato**

10

Comenzando con **(6-cloro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)[2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil]carbamoil de clorometilo** y **(2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2,3-dimetilbutanoato cesio**, el Ejemplo Intermedio IntP10.02. se preparó de manera análoga al procedimiento para la preparación del Ejemplo Intermedio IntP02.02.

**Ejemplo Intermedio IntP10.03**

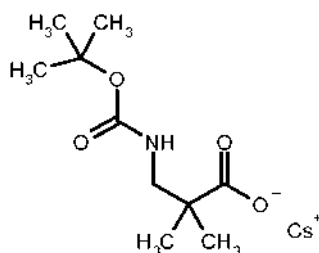
**N-(*tert*-butoxicarbonil)-3-metil-L-isovalinato de (([6-(4-((2*R*)-2-(4-fluorofenil)propanoil)amino)fenil][1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il)[2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil]carbamoil)oxi)metilo**



- 5 Comenzando con **Ejemplo Intermedio IntP10.02** y ácido (4-((2*R*)-2-(4-fluorofenil)propanoil)amino)fenil)borónico, el Ejemplo Intermedio IntP10.03. se preparó de manera análoga al procedimiento para la preparación del Ejemplo Intermedio IntP02.03.

**Ejemplo Intermedio IntP11.01**

**3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2,2-dimetilpropanoato de cesio**

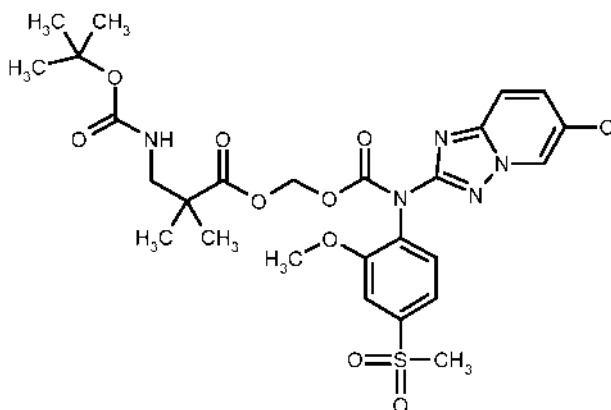


10

El Ejemplo Intermedio IntP11.01. se preparó de manera análoga al procedimiento para la preparación del Ejemplo Intermedio IntP02.01.

**Ejemplo Intermedio IntP11.02**

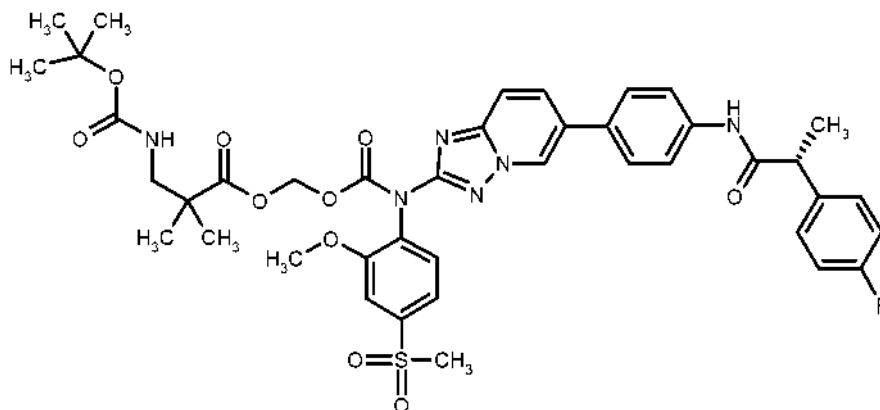
- 15 **3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2,2-dimetilpropanoato de (([6-cloro[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il)[2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil]carbamoil)oxi)metilo**



El Ejemplo Intermedio IntP11.02. se preparó de manera análoga al procedimiento para la preparación del Ejemplo Intermedio IntP02.02.

**Ejemplo Intermedio IntP11.03**

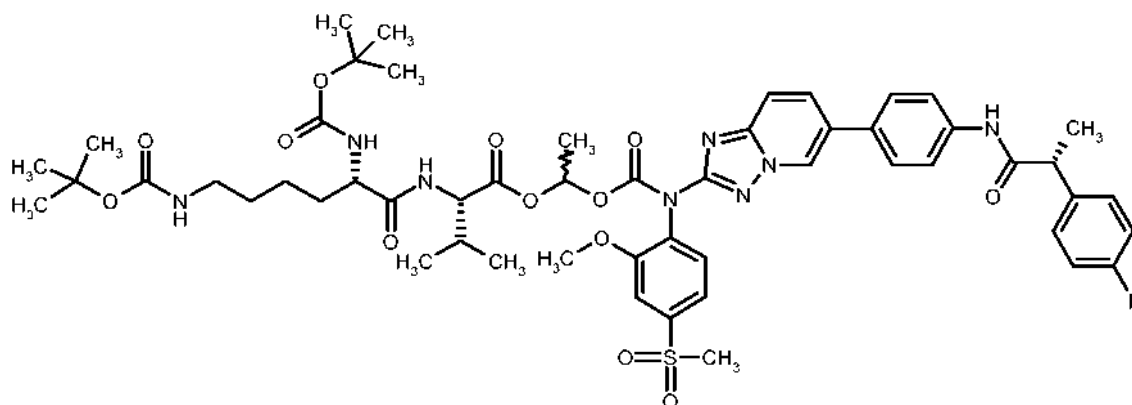
**3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2,2-dimetilpropanoato de ({[6-(4-[(2*R*)-2-(4-fluorofenil)propanoil]amino)fenil][1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il][2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil]carbamoil]oxi)metilo**



- 5 Comenzando con **Ejemplo Intermedio IntP11.02** y ácido (4-[(2*R*)-2-(4-fluorofenil)propanoil]amino)fenil)borónico, el Ejemplo Intermedio IntP11.03. se preparó de manera análoga al procedimiento para la preparación del Ejemplo Intermedio IntP02.03.

**Ejemplo Intermedio IntP12.01**

- 10 **N<sup>2</sup>,N<sup>6</sup>-bis(*tert*-butoxicarbonil)-L-lisil-L-valinato de (1*RS*)-1-({[6-(4-[(2*R*)-2-(4-fluorofenil)propanoil]amino)fenil][1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il][2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil]carbamoil]oxi)etilo (mezcla de 2 epímeros)**

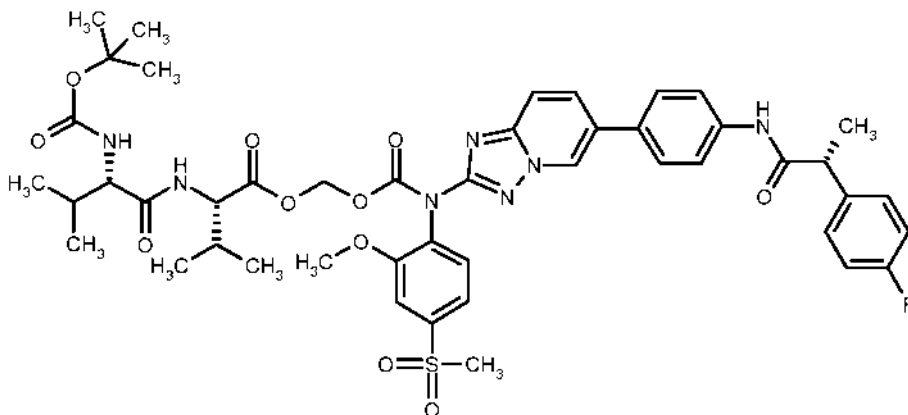


- 15 A una suspensión en agitación de **clorhidrato de L-valinato de (1*RS*)-1-({[6-(4-[(2*R*)-2-(4-fluorofenil)propanoil]amino)fenil][1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il][2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil]carbamoil]oxi)etilo (mezcla de 2 epímeros)** (150 mg) en DMF (3,2 ml) y diclorometano (3,2 ml) se le añadieron N<sup>2</sup>,N<sup>6</sup>-bis(*tert*-butoxicarbonil)-L-lisina (93 mg) y HATU (115 mg). A continuación, se añadió en pequeñas porciones bicarbonato de sodio (75 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió agua y la mezcla se agitó durante 2 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro sódico, se secó (sulfato de sodio) y el disolvente se retiró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice seguido de HPLC preparativa de fase inversa dio 76 mg del compuesto del título.

20

**Ejemplo Intermedio IntP13.01**

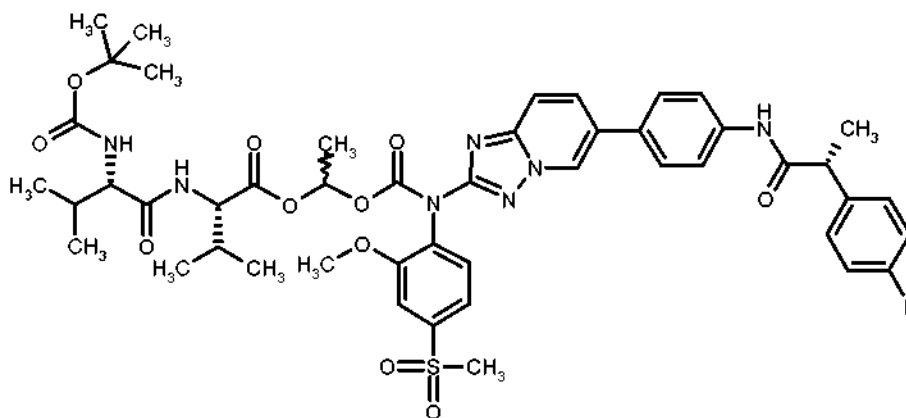
**N-(*tert*-butoxicarbonil)-L-valil-L-valinato de ({[6-(4-{{(2*R*)-2-(4-fluorofenil)propanoil}amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il][2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil]carbamoil}oxi)metilo**



- 5 El Ejemplo Intermedio IntP13.01. se preparó de manera análoga al procedimiento para la preparación del Ejemplo Intermedio IntP12.01.

**Ejemplo Intermedio IntP14.01**

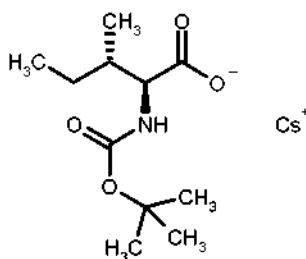
**N-(*tert*-butoxicarbonil)-L-valil-L-valinato de (1*RS*)-1-({[6-(4-{{(2*R*)-2-(4-fluorofenil)propanoil}amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il][2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil]carbamoil}oxi)etilo (mezcla de 2 epímeros)**



- 10 El Ejemplo Intermedio IntP14.01. se preparó de manera análoga al procedimiento para la preparación del Ejemplo Intermedio IntP12.01.

**Ejemplo Intermedio IntP15.01**

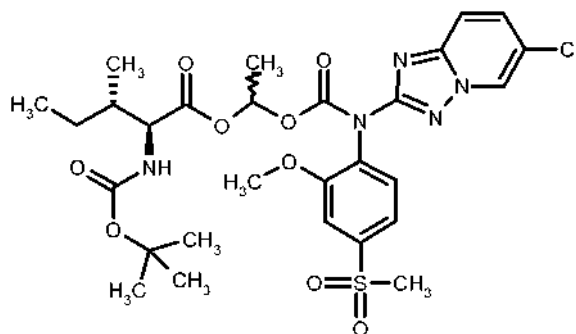
**(2*S*,3*S*)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-metilpentanoato de cesio**



El **Ejemplo Intermedio IntP15.01**. se preparó de manera análoga al procedimiento para la preparación del **Ejemplo Intermedio IntP02.01**.

#### Ejemplo Intermedio IntP15.02

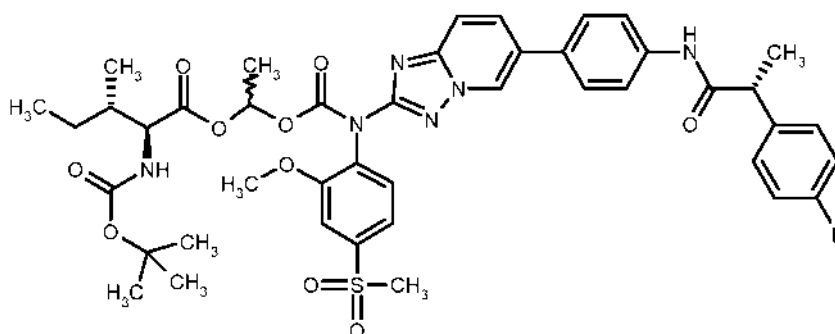
- 5 **N-(*terc*-butoxicarbonil)-L-isoleucinato de (1*RS*)-1-((6-cloro[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il)[2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]carbamoil}oxi)etilo (mezcla de 2 epímeros)**



El **Ejemplo Intermedio IntP15.02**. se preparó de manera análoga al procedimiento para la preparación del **Ejemplo Intermedio IntP09.01**.

#### Ejemplo Intermedio IntP15.03

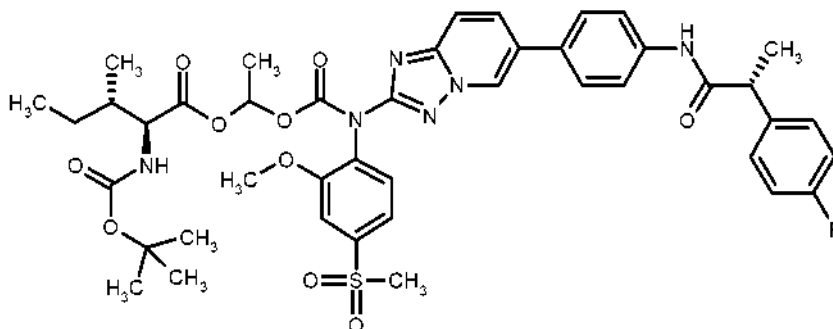
- 10 **N-(*terc*-butoxicarbonil)-L-isoleucinato de (1*RS*)-1-(((6-(4-(((2*R*)-2-(4-fluorofenil)propanoil)amino)fenil)[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il])[2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]carbamoil}oxi)etilo (mezcla de 2 epímeros)**



- 15 Comenzando con el **Ejemplo Intermedio IntP15.02 (1,37 g)** el **Ejemplo Intermedio IntP15.03**. se preparó de manera análoga al procedimiento para la preparación del **Ejemplo Intermedio IntP09.02**. Rendimiento: 623 mg del compuesto del título.

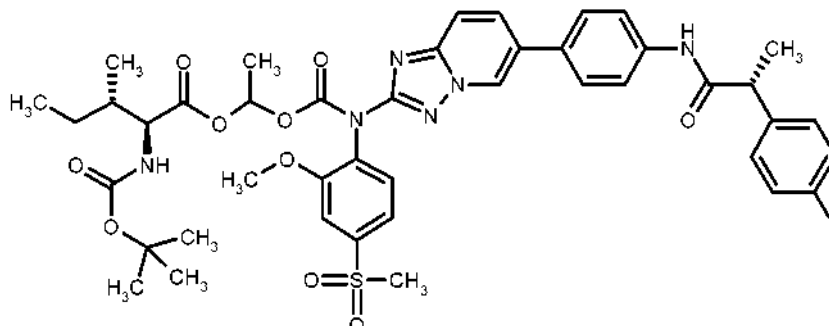
#### Ejemplo Intermedio IntP15.04

- (1*S* o 1*R*)-1-(((6-(4-(((2*R*)-2-(4-fluorofenil)propanoil)amino)fenil)[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il])[2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]carbamoil}oxi)etil-N-(*terc*-butoxicarbonil)-L-isoleucinato (estereoisómero individual A)**



**Ejemplo Intermedio IntP15.05**

(1R o 1S)-1-([6-(4-((2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil)amino)fenil][1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il][2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil]carbamoil]oxi)etil-N-(*terc*-butoxicarbonil)-L-isoleucinato (estereoisómero individual B)

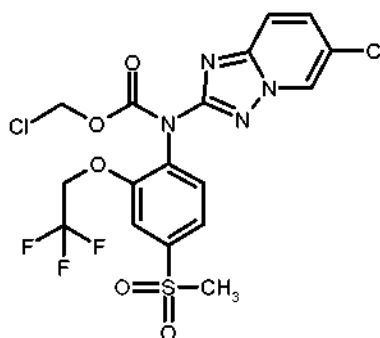


- 5 Se separó (1RS)-1-([6-(4-((2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil)amino)fenil][1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il][2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil]carbamoil]oxi)etil-N-(*terc*-butoxicarbonil)-L-isoleucinato (mezcla de 2 epímeros) (523 mg) en los estereoisómeros individuales (Ejemplo Intermedio IntP15.04 y Ejemplo Intermedio IntP15.05) a través de HPLC quiral preparativa.

|   |   |             |             |
|---|---|-------------|-------------|
| <i>Sistema:</i>                               | Agilent: Prep 1200, 2xPrep Pump, DLA, MWD, Gilson: Liquid Handler 215 |             |             |
| <i>Columna:</i>                               | Chiralpak IB 5 $\mu$ m 250x30 mm                                      |             |             |
| <i>Disolvente:</i>                            | Hexano / etanol 70:30 (v/v)   |             |             |
| <i>Flujo:</i>                                 | 50 ml/min   |             |             |
| <i>Temperatura:</i>                           | TA  |             |             |
| <i>Solución:</i>                              | 523 mg / 4 ml de DCM/MeOH   |             |             |
| <i>Inyección:</i>                             | 8 x 0,5 ml  |             |             |
| <i>Detección:</i>                             | UV 254 nm   |             |             |
|   | Tiempo de retención en min  | pureza en % | rendimiento |
| Ejemplo Intermedio IntP15.04 Estereoisómero A | 10 - 12,5   | > 99,2 %    | 210 mg      |
| Ejemplo Intermedio IntP15.05 Estereoisómero B | 15-20   | 98,45 %     | 235 mg      |

**Ejemplo Intermedio IntP16.01**

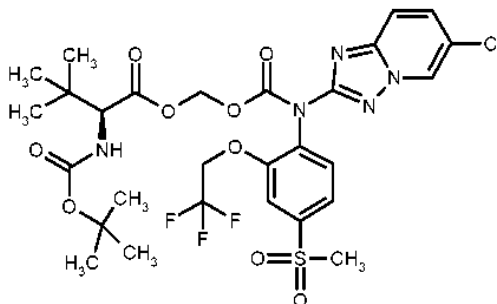
- 10 (6-cloro[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il)[4-(metilsulfonyl)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]carbamoato de clorometilo



Comenzando con el **Ejemplo Intermedio Int05.04.**, el IntP16.01. se preparó de manera análoga al procedimiento para la preparación del Ejemplo Intermedio IntP01.01.

**Ejemplo Intermedio IntP16.02**

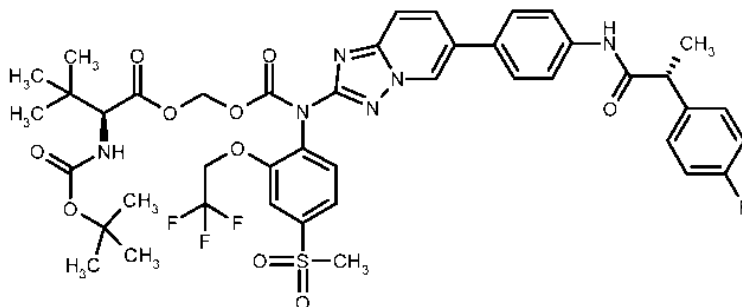
**N-(*tert*-butoxicarbonil)-3-metil-L-valinato de ((6-cloro[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il)[4-(metilsulfonil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]carbamoil)oxi)metilo**



- 5 A una solución en agitación de **(6-cloro[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il)[4-(metilsulfonil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]carbamoil de clorometilo** (220 mg) en DMF (8,3 ml) se añadió **(2S)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoato de cesio** (249 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y el disolvente se retiró al vacío. La cromatografía sobre gel  
10 sílice dio 260 mg del compuesto del título.

**Ejemplo Intermedio IntP16.03.**

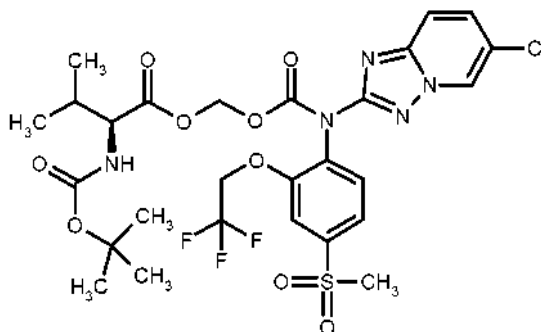
**N-(*tert*-butoxicarbonil)-3-metil-L-valinato de ((6-(4-[(2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil]amino)fenil)[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il)[4-(metilsulfonil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]carbamoil)oxi)metilo**



- 15 Comenzando con el **Ejemplo Intermedio IntP16.02** y ácido (4-[(2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil]amino)fenil)borónico, el Ejemplo Intermedio IntP16.03. se preparó de manera análoga al procedimiento para la preparación del Ejemplo Intermedio IntP02.03.

**Ejemplo Intermedio IntP17.01**

**N-(*tert*-butoxicarbonil)-L-valinato de ((6-cloro[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il)[4-(metilsulfonil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]carbamoil)oxi)metilo**



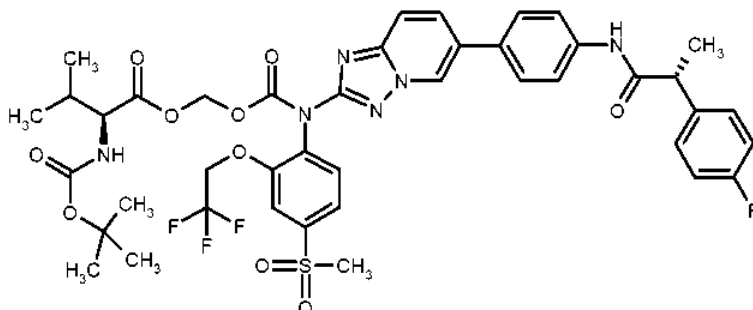
Comenzando con el **Ejemplo Intermedio IntP16.01** (230 mg) y **IntP02.01** (250 mg) el Ejemplo Intermedio IntP17.01. se preparó de manera análoga al procedimiento para la preparación del Ejemplo Intermedio IntP16.02.

Rendimiento: 240 mg del compuesto del título.



**Ejemplo Intermedio IntP17.02**

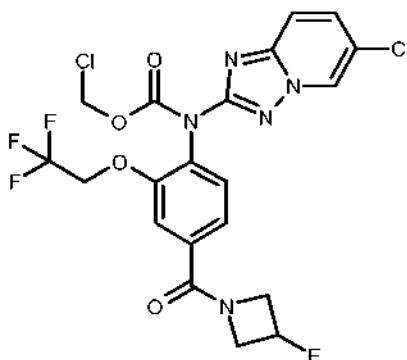
**N-(*tert*-butoxicarbonil)-L-valinato de ([6-(4-[[2(R)-2-(4-fluorofenil)propanoil]amino]fenil)[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il][4-(metilsulfonyl)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]carbamoil]oxi)metilo**



- 5 Comenzando con el **Ejemplo Intermedio IntP17.01** y ácido (4-[[2(R)-2-(4-fluorofenil)propanoil]amino]fenil)borónico, el Ejemplo Intermedio IntP17.02. se preparó de manera análoga al procedimiento para la preparación del Ejemplo Intermedio IntP02.03.

**Ejemplo Intermedio IntP18.01**

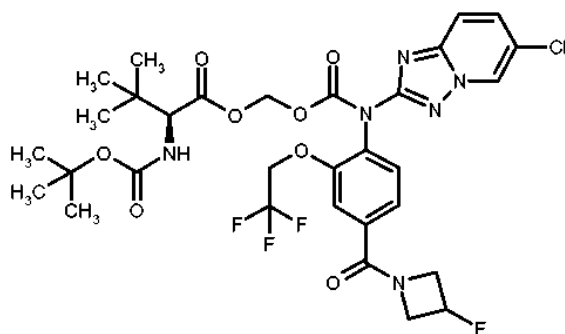
- 10 **(6-cloro[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il){4-[(3-fluoroazetidín-1-il)carbonil]-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil}carbamoato de clorometilo**



- 15 A una solución en agitación del **Ejemplo Intermedio Int06.05**. (200 mg) en THF (10 ml) y NMP (2,0 ml) se le añadió hidruro de sodio (55 % p/p en aceite; 98 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió **cloroformiato de clorometilo** (0,12 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una solución parcialmente saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó (sulfato de sodio) y el disolvente se retiró al vacío. La cromatografía sobre gel sílice dio 153 mg del compuesto del título.

**Ejemplo Intermedio IntP18.02**

- 20 **N-(*tert*-butoxicarbonil)-3-metil-L-valinato de {[6-(6-cloro[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il){4-[(3-fluoroazetidín-1-il)carbonil]-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]carbamoil]oxi)metilo**



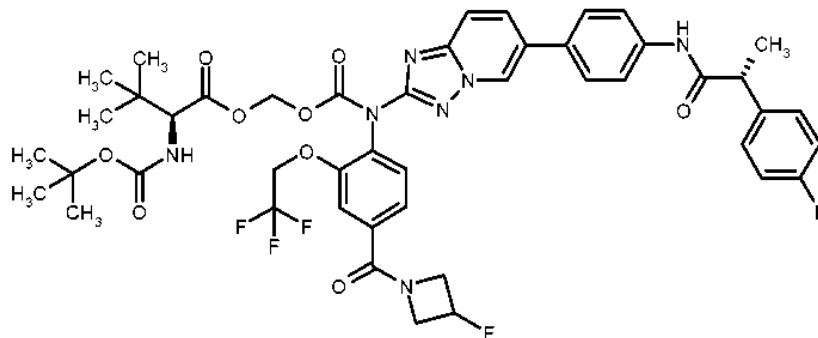
Comenzando con el **Ejemplo Intermedio IntP18.01** (150 mg) y **(2S)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoato de cesio** (234 mg), el Ejemplo Intermedio IntP18.02. se preparó de manera análoga al

procedimiento para la preparación del Ejemplo Intermedio IntP16.02.

Rendimiento: 153 mg del compuesto del título.

#### Ejemplo Intermedio IntP18.03

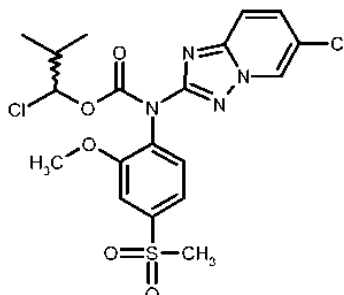
5 **N-(*tert*-butoxicarbonil)-3-metil-L-valinato de [(4-[(3-fluoroazetidín-1-il)carbonil]-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil][6-(4-[(2*R*)-2-(4-fluorofenil)propanoil]amino)fenil][1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il]carbamoil)oxi]metilo**



Comenzando con el **Ejemplo Intermedio IntP18.02** y ácido (4-[(2*R*)-2-(4-fluorofenil)propanoil]amino)fenil)borónico, el Ejemplo Intermedio IntP18.03. se preparó de manera análoga al procedimiento para la preparación del Ejemplo Intermedio IntP02.03.

#### 10 Ejemplo Intermedio IntP19.01

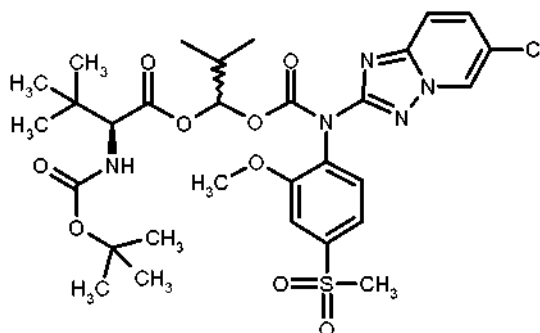
**(6-cloro[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il)[2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil]carbamoilato de 1-cloro-2-metilpropilo**



15 A una solución en agitación de **6-cloro-N-[2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil][1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2- amina (Int21.03)** (4,00 g) en THF (200 ml) se le añadió hidruro de sodio (55 % p/p en aceite; 2,47 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 0 °C durante 15 minutos. Se añadió **carbonoclorhidrato de 1-cloro-2-metilpropilo** (4,13 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió una solución parcialmente saturada de cloruro sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó (sulfato de sodio) y el disolvente se retiró al vacío. La cromatografía sobre gel sílice dio 3,00 g del compuesto del título.

#### Ejemplo Intermedio IntP19.02

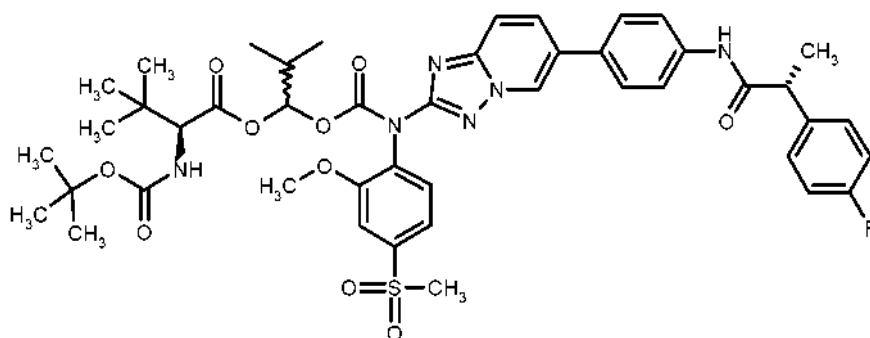
20 **(1*RS*)-1-((6-cloro[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il)[2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil]carbamoil)oxi)-2-metilpropil-N-(*tert*-butoxicarbonil)-3-metil-L-valinato**



5 A una solución en agitación de **(6-cloro[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il)[2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil]carbamato de 1-cloro-2-metilpropilo** (2500 mg) en DMF (125 ml) se le añadió **(2S)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoato de cesio** (2981 mg) y la mezcla se calentó a 70 °C durante 16 h. La mezcla se añadió a una solución parcialmente saturada de cloruro sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro sódico, se secó (sulfato de sodio), se filtró y el disolvente se retiró al vacío. La cromatografía sobre gel sílice dio 2240 mg del compuesto del título.

#### Ejemplo Intermedio IntP19.03

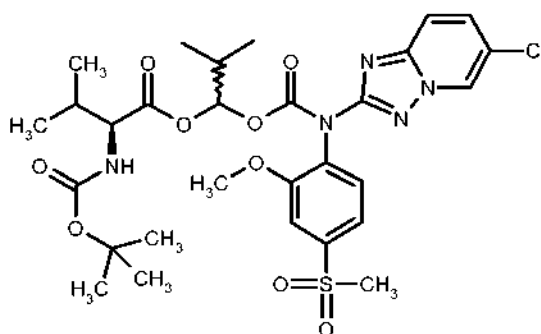
10 **N-(*tert*-butoxicarbonil)-3-metil-L-valinato de (1RS)-1-([6-(4-[(2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil]amino)fenil][1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il])[2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil]carbamoil)oxi)-2-metilpropilo (mezcla de 2 epimeros)**



15 A una suspensión en agitación de **(1RS)-1-([6-(4-[(2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil]amino)fenil][1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il])[2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil]carbamoil)oxi)-2-metilpropil N-(*tert*-butoxicarbonil)-3-metil-L-valinato** (2200 mg) en tolueno (64,6 ml) y NMP (10,8 ml) se le añadieron **ácido 4-[(2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil]amino)fenil)borónico** (1389 mg), monohidrato de fosfato de potasio en polvo (2738 mg), diciclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (265 mg) y acetato de paladio (72 mg) y el matraz se desgasificó dos veces y se rellenó con argón. La mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y el disolvente se retiró al vacío. La cromatografía sobre gel sílice dio 2200 mg del compuesto del título.

#### 20 Ejemplo Intermedio IntP20.01

**(1RS)-1-([6-(4-[(2R)-2-(4-clorofenil)propanoil]amino)fenil][1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il])[2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil]carbamoil)oxi)-2-metilpropil-N-(*tert*-butoxicarbonil)-L-valinato (mezcla de 2 epimeros)**

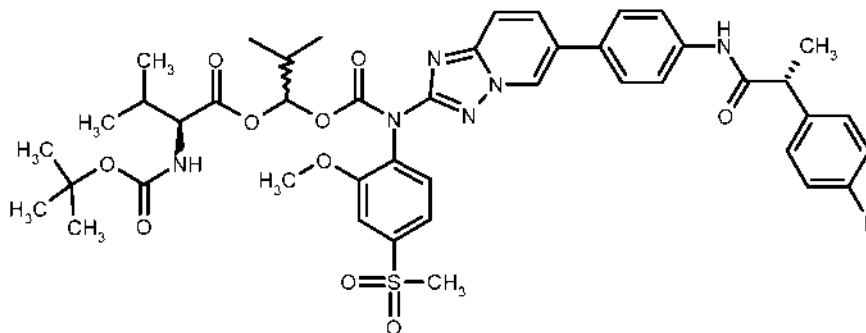


25 A una solución en agitación de **(6-cloro[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il)[2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil]carbamato de 1-cloro-2-metilpropilo** (5000 mg) en DMF (150 ml) se le añadió **(2S)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoato de cesio** (5373 mg) y la mezcla se calentó a 70 °C durante 16 h. La mezcla se añadió a agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución parcialmente saturada de cloruro sódico, se secó (sulfato de sodio), se filtró y el disolvente se retiró al vacío. La separación HPLC preparativa dio 4300 mg del compuesto del título.

30

## Ejemplo Intermedio IntP20.02

**(1RS)-1-({[6-(4-{{(2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil}amino)fenil][1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il][2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil]carbamoil]oxi)-2-metilpropil-N-(*tert*-butoxicarbonil)-L-valinato (mezcla de 2 epímeros) y estereoisómeros individuales Ejemplo Intermedio IntP20.03 y Ejemplo Intermedio IntP20.04.**

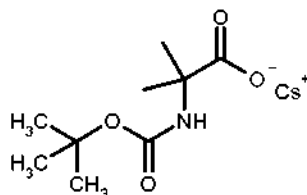


5

A una suspensión en agitación de **(1RS)-1-({[6-(4-{{(2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil}amino)fenil][1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il][2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil]carbamoil]oxi)-2-metilpropil-N-(*tert*-butoxicarbonil)-L-valinato** (2000 mg) en tolueno (60,0 ml) y NMP (10,0 ml) se le añadieron **ácido (4-{{(2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil}amino)fenil}borónico** (1289 mg), monohidrato de fosfato de potasio en polvo (2541 mg), dicitclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (246 mg) y acetato de paladio (67 mg) y el matraz se desgasificó dos veces y se rellenó con argón. La mezcla se calentó a reflujo durante 45 minutos. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y el disolvente se retiró al vacío. La cromatografía sobre gel sílice dio 1500 mg del compuesto del título como una mezcla de 2 estereoisómeros (**IntP20.02**).

15 La mezcla se separó en los estereoisómeros individuales (**Ejemplo Intermedio IntP20.03 y Ejemplo Intermedio IntP20.04.**) a través de HPLC quiral preparativa.

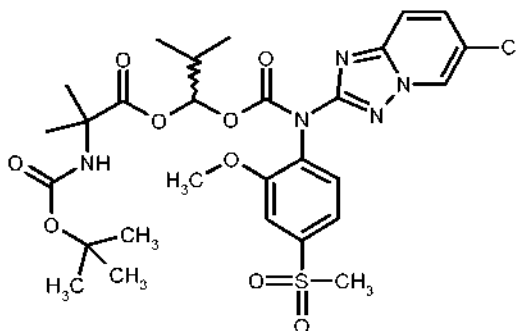
|  |   |             |             |
|--|---|-------------|-------------|
| Sistema:   | Agilent: Prep 1200, 2xPrep Pump, DLA, MWD, Gilson: Liquid |             |             |
|  | Handler 215   |             |             |
| Columna:   | Chiralpak IB 5 $\mu$ m 250x30 mm                          |             |             |
| Disolvente:  | Hexano / etanol 70:30 (v/v)                               |             |             |
| Flujo:   | 50 ml/min   |             |             |
| Temperatura:   | TA  |             |             |
| Solución:  | 1500 mg / 19 ml DCM/MeOH                                  |             |             |
| Inyección:   | 55 x 0,35 ml  |             |             |
| Detección:   | UV 280 nm   |             |             |
|  | Tiempo de retención en min                                | pureza en % | rendimiento |
| <b>Ejemplo Intermedio IntP20.03</b> Estereoisómero A | 9,5 - 10,7  | > 99,9 %    | 700 mg      |
| <b>Ejemplo Intermedio IntP20.04</b> Estereoisómero B | 10,9 - 12,4   | 97,1        | 725 mg      |

**Ejemplo Intermedio IntP21.01****2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-metilpropanoato de cesio**

- 5 A una solución en agitación de N-(*tert*-butoxicarbonil)-2-metilalanina (4,00 g) en metanol (76 ml) se le añadió una solución de carbonato de cesio en agua hasta que se alcanzó pH 7 (aprox. 3,21 g carbonato de cesio en 15 ml de agua) y la solución se agitó durante 30 minutos. El disolvente se retiró al vacío, se añadió tolueno y el disolvente se retiró de nuevo al vacío para dar 7,00 g del compuesto del título.

**Ejemplo Intermedio IntP21.02**

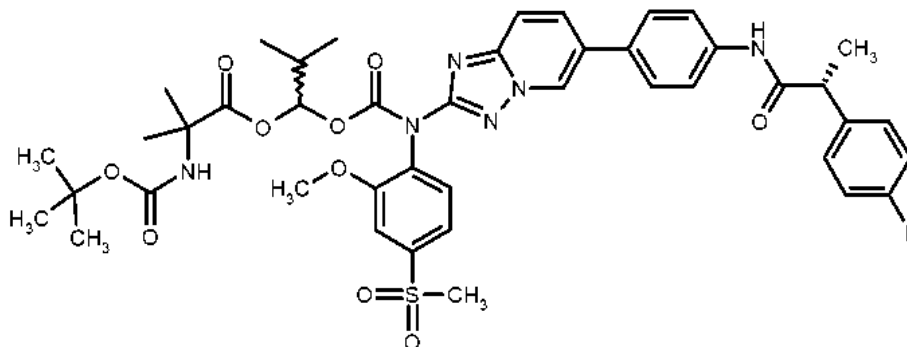
- 10 **N-(*tert*-butoxicarbonil)-2-metilalaninato de (rac)-1-((6-cloro[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il)[2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]carbamoil)oxi)-2-metilpropilo**



- 15 A una solución en agitación de **(6-cloro[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il)[2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]carbamoato de 1-cloro-2-metilpropilo** (2000 mg) en DMF (70 ml) se le añadió **2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-metilpropanoato de cesio** (2063 mg) y la mezcla se calentó a 70 °C durante 16 h. La mezcla se añadió a agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución parcialmente saturada de cloruro sódico, se secó (sulfato de sodio), se filtró y el disolvente se retiró al vacío. La separación HPLC preparativa dio 1140 mg del compuesto del título.

**Ejemplo Intermedio IntP21.03**

- 20 **(1RS)-1-((6-(4-((2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil)amino)fenil)[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il)[2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]carbamoil)oxi)-2-metilpropil-N-(*tert*-butoxicarbonil)-2-metilalaninato (mezcla de 2 epímeros)**

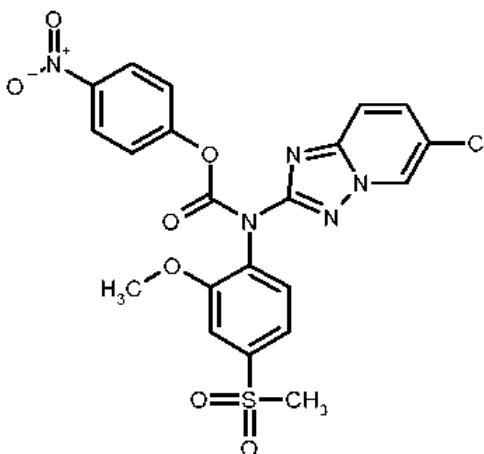


- 25 A una suspensión en agitación de **N-(*tert*-butoxicarbonil)-2-metilalaninato de 1-((6-cloro[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il)[2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]carbamoil)oxi)-2-metilpropilo** (600 mg) en tolueno (18,4 ml) y NMP (3,1 ml) se le añadieron ácido **(4-((2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil)amino)fenilborónico** (395 mg), monohidrato de

fosfato de potasio en polvo (779 mg), dicitclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (75 mg) y acetato de paladio (21 mg) y el matraz se desgasificó dos veces y se rellenó con argón. La mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y el disolvente se retiró al vacío. La cromatografía sobre gel sílice dio 30 mg del compuesto del título como una mezcla de 2 epímeros.

#### Ejemplo Intermedio IntP22.01

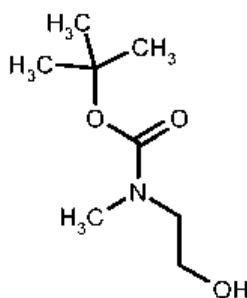
#### (6-cloro[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il)[2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil]carbamato de 4-nitrofenilo



A una solución en agitación de **6-cloro-N-[2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil][1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-amina (Int21.03)** (500 mg) en THF (50 ml) se le añadió hidruro de sodio (55 % p/p en aceite; 1,24 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió **cloroformiato de 4-nitrofenilo** (0,29 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió ácido clorhídrico acuoso (c = 2 M) hasta que se alcanzó pH ácido y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó (sulfato de sodio) y el disolvente se retiró al vacío. La cromatografía sobre gel sílice dio 725 mg del compuesto del título.

#### Ejemplo Intermedio IntP22.02

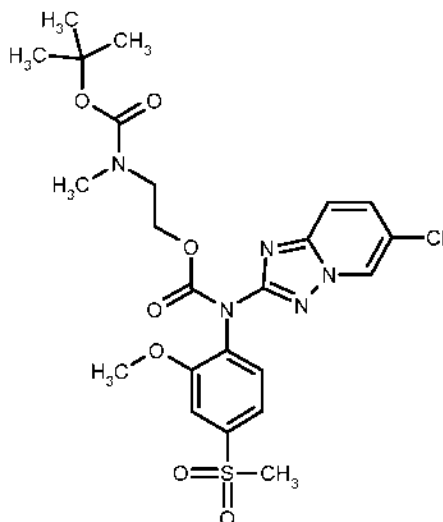
#### (2-hidroxietil)metilcarbamato de *terc*-butilo



A una suspensión en agitación de **2-(metilamino)etanol** (5,0 g) en agua (75 ml) se le añadieron carbonato de potasio (15,3 g) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (12,1 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro sódico, se secó (sulfato de sodio) y el disolvente se retiró al vacío. La cromatografía sobre gel sílice-aminofase dio 6,6 g del compuesto del título.

## Ejemplo Intermedio IntP22.03

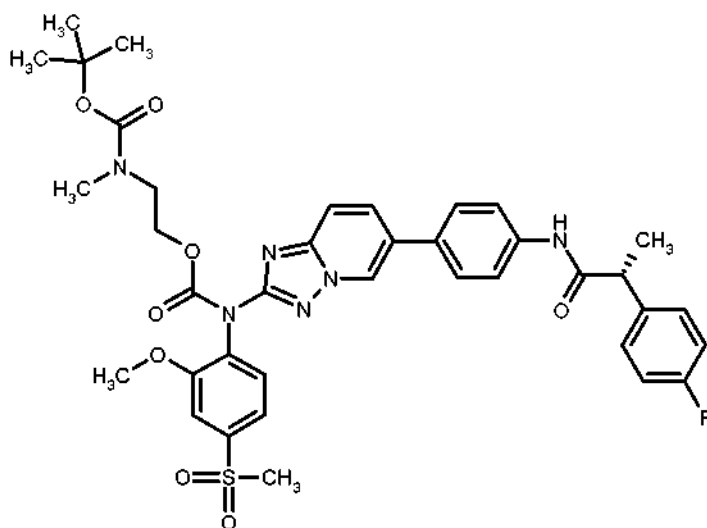
(6-cloro[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il)[2-metoxi-4-(metil-sulfonil)fenil]carbamato de 2-[(*terc*-butoxicarbonil)(metil)amino]etilo



- 5 A una solución en agitación de (6-cloro[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il)[2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]carbamato de 4-nitrofenilo (720 mg) en DMF (40 ml) se le añadieron carbonato de cesio (4,53 g) y (2-hidroxi-etil)metilcarbamato de *terc*-butilo (487 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro sódico, se secó (sulfato de sodio) y el disolvente se retiró al vacío. La cromatografía sobre gel sílice dio 425 mg del compuesto del título.

## 10 Ejemplo Intermedio IntP22.04

[6-(4-[[2-(2-(4-fluorofenil)propanoil)amino]fenil][1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il)[2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]carbamato de 2-[(*terc*-butoxicarbonil)(metil)amino]etilo

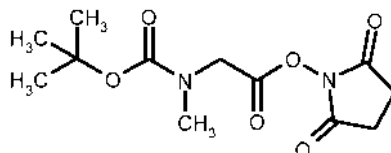


- 15 A una suspensión en agitación de (6-cloro[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il)[2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]carbamato de 2-[(*terc*-butoxicarbonil)(metil)amino]etilo (100 mg) en tolueno (3,2 ml) se le añadieron fluoruro de potasio (47,2 mg) y fosfato de potasio en polvo (153 mg) y el matraz se desgasificó dos veces y se rellenó con argón. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadieron (2*R*)-2-(4-fluorofenil)-*N*-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]propanamida (100 mg), dicitohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (14,8 mg) y acetato de paladio (4,1 mg) y el matraz se desgasificó dos veces y se rellenó con argón.
- 20 La mezcla se calentó a 85 °C durante 5 h. Se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro sódico, se secó (sulfato de sodio) y el disolvente se retiró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice seguido de HPLC preparativa de fase inversa

(gradiente de agua y acetonitrilo que contenía hidróxido de amonio conc. como aditiv.) dio 28 mg del compuesto del título.

#### Ejemplo Intermedio IntP23.01

##### N-(*terc*-butoxicarbonil)-N-metilglicinato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo

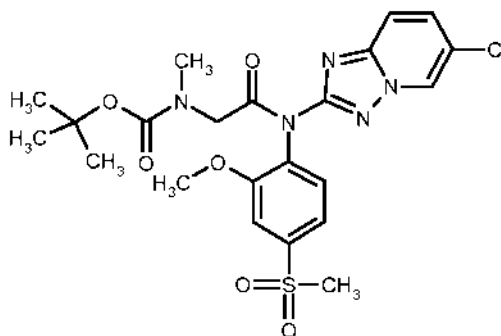


5

A una solución en agitación de N,N'-diclohexilcarbodiimida (6,0 g) en THF (100 ml) a -5 °C se le añadieron N-(*terc*-butoxicarbonil)-N-metilglicina (5,0 g) y 1-hidroxipirrolidina-2,5-diona (4,7 g) y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante una noche. Se retiró un sólido por filtración y la solución se concentró al vacío. La cromatografía sobre gel sílice dio 5,0 g del compuesto del título.

#### 10 Ejemplo Intermedio IntP23.02

##### (2-((6-cloro[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il)[2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil]amino)-2-oxoetil)metilcarbamato de *terc*-butilo

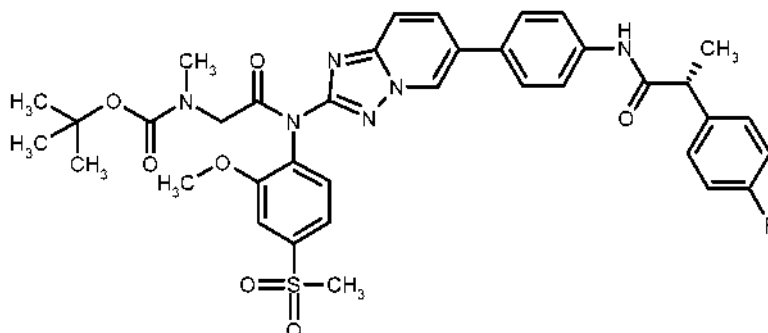


15 A una solución en agitación de 6-cloro-N-[2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil][1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-amina (Int21.03) (1,0 g) en THF (140 ml) se le añadió hidruro de sodio (55 % p/p en aceite; 1,36 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió N-(*terc*-butoxicarbonil)-N-metilglicinato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo (1,62 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió una solución parcialmente saturada de cloruro amónico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó (sulfato de sodio) y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano y se filtró a través de gel de sílice y eluyó con una mezcla de diclorometano y metanol (95:5) para dar el producto en bruto en forma de un sólido. El sólido se trituró con etanol caliente, se retiró material sin disolver por filtración y la solución se concentró al vacío. La cromatografía sobre gel sílice dio 1,2 g del compuesto del título.

20

#### Ejemplo Intermedio IntP23.03

##### 25 (2-[[6-(4-[[2R]-2-(4-fluorofenil)propanoil]amino)fenil][1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il][2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil]amino)-2-oxoetil)metilcarbamato de *terc*-butilo

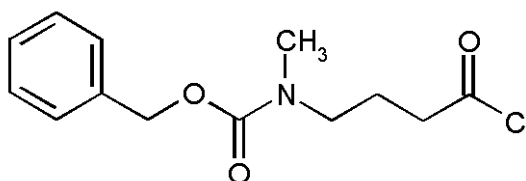




5 A una suspensión en agitación de (2-{{(6-cloro[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il)[2-metoxi-4-(metil-sulfonil)fenil]amino}-2-oxoetil)metilcarbamato de *terc*-butilo (350 mg) en tolueno (11,7 ml) y NMP (0,58 ml) se le añadieron ácido (4-{{(2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil]amino}fenil)borónico (249 mg), monohidrato de fosfato de potasio en polvo (567 mg), diciclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (54,8 mg) y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (30,6 mg) y el matraz se desgasificó dos veces y se rellenó con argón. La mezcla se calentó a 90 °C durante 60 minutos. La mezcla de reacción se filtró, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro sódico, se secó (sulfato de sodio) y el disolvente se retiró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice seguido de cromatografía sobre gel de sílice-aminofase dio 170 mg del compuesto del título.

#### Ejemplo Intermedio 4.01A

#### 10 (4-cloro-4-oxobutil)metilcarbamato de bencilo

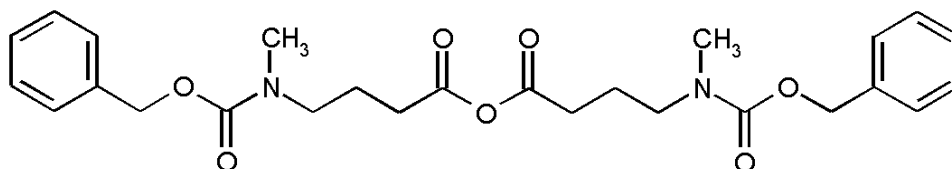


15 El material de partida, ácido 4-{{(benciloxi)carbonil}(metil)amino}butírico, se preparó por medio de un procedimiento de bibliografía [Y. Aramaki y col., *Chem. Pharm. Bull.* 52, 258 (2004)] a partir de ácido 4-{{(benciloxi)carbonil}amino}butírico disponible comercialmente. Una preparación alternativa involucró introducir el grupo protector benciloxicarbonilo en ácidos co-*N*-metilaminoalquilcarboxílicos que se obtuvieron de acuerdo con P. Quitt y col. [*Helv. Chim. Acta* 46, 327 (1963)].

20 Se disolvieron 1,74 g (6,92 mmol) de ácido 4-{{(benciloxi)carbonil}(metil)amino}butírico en 35 ml de diclorometano y se añadieron 3,5 ml (48 mmol) de cloruro de tionilo. La mezcla se calentó bajo reflujo durante 1 h. Luego se concentró al vacío, y el residuo se mezcló nuevamente con diclorometano y se concentró una vez más. Se obtuvo un aceite viscoso y se secó bajo alto vacío. Se obtuvieron 1,8 g (96 % del rendimiento teórico) del compuesto deseado y se hizo reaccionar adicionalmente sin purificación ni caracterización adicional.

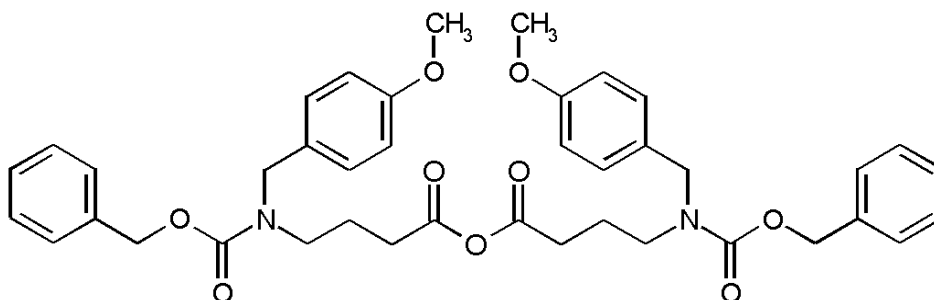
#### Ejemplo Intermedio 4.02A

#### anhídrido 4-{{(benciloxi)carbonil}(metil)amino}butanoico



25 El material de partida, ácido 4-{{(benciloxi)carbonil}(metil)amino}butírico, se preparó por medio de un procedimiento de bibliografía [Y. Aramaki y col., *Chem. Pharm. Bull.* 52, 258 (2004)] a partir de ácido 4-{{(benciloxi)carbonil}amino}butírico disponible comercialmente. Una preparación alternativa involucró introducir el grupo protector benciloxicarbonilo en ácidos co-*N*-metilaminoalquilcarboxílicos que se obtuvieron de acuerdo con P. Quitt y col. [*Helv. Chim. Acta* 46, 327 (1963)].

30 Se disolvieron 2,36 g (9,39 mmol) de ácido 4-{{(benciloxi)carbonil}(metil)amino}butírico en 30 ml de diclorometano y se añadieron 0,969 g (4,7 mmol) de diciclohexilcarbodiimida. La mezcla se trató en equipamiento ultrasónico durante 2 h. Luego se concentró al vacío a aproximadamente la mitad del volumen original y el precipitado se retiró por filtración. La solución restante se concentró al vacío hasta secar y el residuo se secó bajo alto vacío. Se obtuvieron 2,33 g (84 % del rendimiento teórico) del compuesto deseado y se hizo reaccionar adicionalmente sin purificación adicional. CL-EM (procedimiento 1): Tr = 1,2 min; m/z = 485 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo Intermedio 4.03A****anhídrido 5-[[benciloxi]carbonil](4-metoxibencil)amino}butanoico**

Paso a): ácido 4-[(4-metoxibencil)amino]butanoico:

- 5 20 g (194 mmol) de ácido 4-aminobutanoico, 39,6 g (291 mmol) de p-anisaldehído y 14 g (116 mmol) de sulfato de magnesio se recogieron en 300 ml de etanol y se calentó bajo reflujo durante la noche. El sólido se retiró por filtración y se lavó con etanol. Luego se añadió un total de 4,4 g (116 mmol) de borohidruro de sodio en porciones al material filtrado a lo largo de 15 min. La mezcla se concentró al vacío y luego se añadieron 582 ml de una solución de hidróxido de sodio 2 M. Luego de 5 min la mezcla se extrajo con 500 ml de diclorometano y dos veces con 200 ml de acetato de etilo cada vez. La fase acuosa se concentró al vacío. El residuo se secó bajo alto vacío y se hizo reaccionar en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso b): ácido 4-[[benciloxi]carbonil](4-metoxibencil)amino}butanoico:

- 15 Se colocó 43 g del derivado ácido 4-aminobutanoico protegido con p-metoxibencilo crudo obtenido de esta manera en dioxano/NaOH 2 M (1:1). Se añadieron 49 g (288 mmol) de clorocarbonato de bencilo por goteo y el pH se mantuvo a 11-12 agregando NaOH 2M. Luego de agitar a temperatura ambiente durante 30 min, el dioxano se retiró al vacío y la solución restante se ajustó a pH 2 con ácido clorhídrico 2 M. La solución se extrajo dos veces con 500 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro de amonio y luego se concentró al vacío. El residuo se secó bajo alto vacío y se hizo reaccionar en el siguiente paso sin purificación adicional.

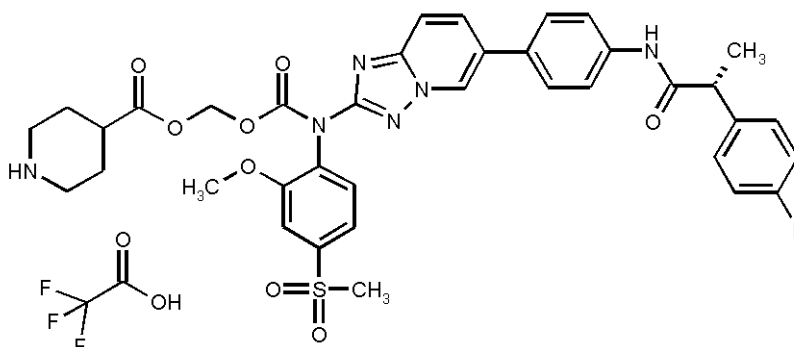
20 Paso c): anhídrido 5-[[benciloxi]carbonil](4-metoxibencil)amino}butanoico

- 25 Se disolvieron 1920 mg (5,372 mmol) de ácido 4-[[benciloxi]carbonil](4-metoxibencil)amino}butanoico crudo en 20 ml de diclorometano y se añadieron 554 mg (2,69 mmol) de dicitlohexilcarbodiimida. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Luego se concentró al vacío hasta la mitad del volumen original y el precipitado se retiró por filtración. La solución restante se concentró al vacío hasta secar y el residuo se secó bajo alto vacío. Se obtuvieron 1900 mg (97 % del rendimiento teórico) del compuesto deseado y se hizo reaccionar adicionalmente sin purificación adicional.

CL-EM (procedimiento 1): Tr = 1,43 min; m/z = 697 (M+H)<sup>+</sup>.

**Compuestos de la presente invención****Ejemplo 1.1**

- 30 **trifluoroacetato de piperidin-4-carboxilato de ([{6-(4-[[2R]-2-(4-fluorofenil)propanoil]amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il][2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil]carbamoil]oxi)metilo (1:1)**

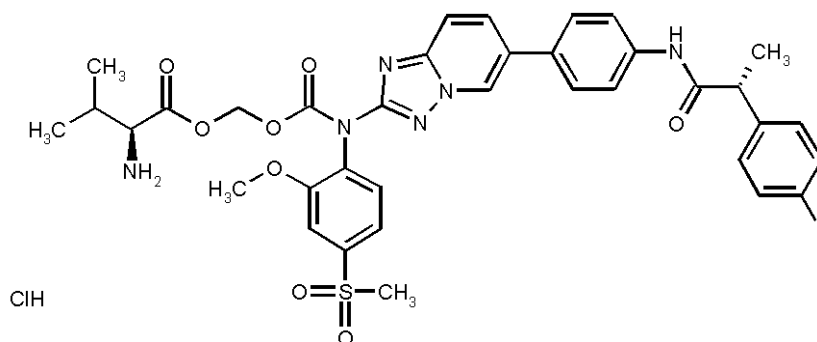


A una solución en agitación del **Ejemplo Intermedio IntP01.03** (90 mg) en diclorometano (5 ml) y metanol (0,5 ml) se le añadió una solución de ácido clorhídrico en dioxano (2,66 ml; c = 4,0 M). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. El disolvente se retiró al vacío. La purificación por HPLC preparativa en fase reversa seguida por liofilización dio 14 mg del compuesto del título.

- 5 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, señales detectadas), δ [ppm] = 1,41 (3H), 1,61-1,78 (2H), 1,94-2,06 (2H), 2,74-2,85 (1H), 2,88-3,03 (2H), 3,19-3,29 (2H), 3,80-3,90 (4H), 5,72-5,83 (2H), 7,12-7,20 (2H), 7,42 (2H), 7,55 (2H), 7,64 (1H), 7,66-7,75 (4H), 7,79 (1H), 8,01 (1H), 8,24 (1H), 8,49 (1H), 9,19 (1H), 10,23 (1H).

### Ejemplo 1.2

- 10 **clorhidrato de L-valinato de ([6-(4-[(2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil]amino)fenil][1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-il][2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]carbamoil]oxi)metilo**

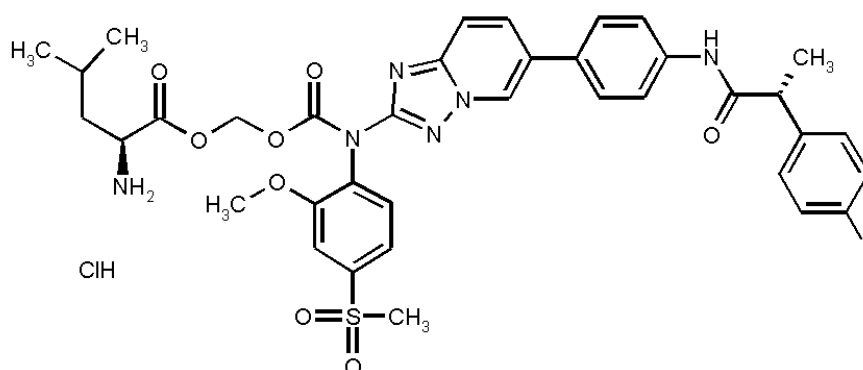


A una solución en agitación del **Ejemplo Intermedio IntP02.03** (284 mg) en diclorometano (3,5 ml) y metanol (0,35 ml) se le añadió una solución de ácido clorhídrico en dioxano (1,1 ml; c = 4,0 M). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. El disolvente se retiró al vacío. El residuo sólido se trituró con diclorometano tres veces, el disolvente se retiró cada vez y el sólido se secó al vacío para dar 255 mg del compuesto del título.

- 15 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ [ppm] = 0,92 (3H), 0,96 (3H), 1,41 (3H), 2,18 (1H), 3,32 (3H), 3,84-3,96 (4H), 4,03 (1H), 5,85 (1H), 5,97 (1H), 7,10-7,20 (2H), 7,44 (2H), 7,52-7,61 (2H), 7,65 (1H), 7,72 (4H), 7,79 (1H), 8,01 (1H), 8,52 (3H), 9,20 (1H), 10,38 (1H).

### 20 Ejemplo 1.3

- clorhidrato de L-leucinato de ([6-(4-[(2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil]amino)fenil][1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-il][2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]carbamoil]oxi)metilo (1:1)**

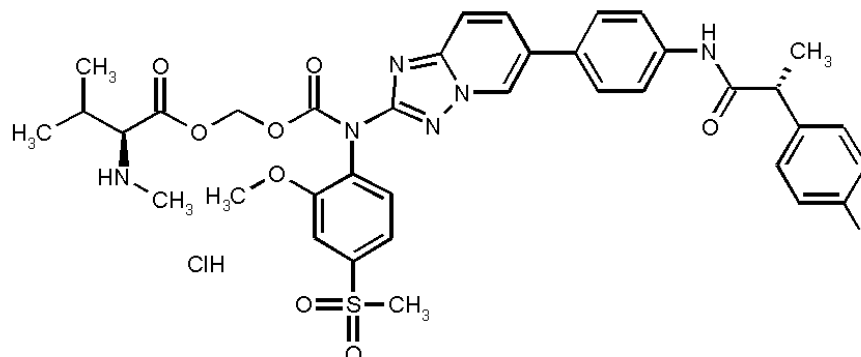


- 25 A una solución en agitación del **Ejemplo Intermedio IntP03.03** (69 mg) en diclorometano (0,8 ml) se le añadió una solución de ácido clorhídrico en dioxano (0,41 ml; c = 4,0 M). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Precipitó un sólido. El disolvente se retiró por decantación. El residuo sólido se trituró con diclorometano tres veces, el disolvente se retiró cada vez y el sólido se secó al vacío para dar 56 mg del compuesto del título.

- 30 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ [ppm] = 0,89 (6H), 1,41 (3H), 1,59-1,68 (2H), 1,74 (1H), 3,32 (3H), 3,81-3,97 (4H), 4,03-4,14 (1H), 5,86 (1H), 5,93 (1H), 7,15 (2H), 7,44 (2H), 7,53-7,61 (2H), 7,65 (1H), 7,72 (4H), 7,79 (1H), 8,02 (1H), 8,54 (3H), 9,20 (1H), 10,39 (1H).

**Ejemplo 1.4**

clorhidrato de N-metil-L-valinato de ([[6-(4-[[[(2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil]amino]fenil][1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il][2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil]carbamoil]oxi)metilo

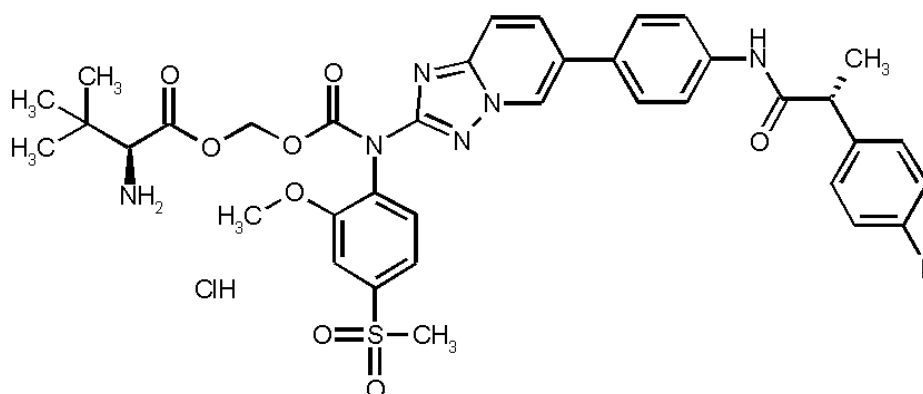


- 5 A una solución en agitación del **Ejemplo Intermedio IntP04.03** (108 mg) en diclorometano (2,5 ml) y metanol (0,76 ml) se añadió una solución de ácido clorhídrico en dioxano (1,28 ml; c = 4,0 M). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se retiró al vacío. El residuo sólido se trituró con diclorometano tres veces, el disolvente se retiró cada vez y el sólido se secó al vacío para dar el compuesto del título con algo de material de partida restante. Se añadió diclorometano (0,5 ml) y una solución de ácido clorhídrico en dioxano (0,25 ml; c = 4,0 M) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se retiró al vacío. El residuo sólido se trituró con diclorometano tres veces, el disolvente se retiró cada vez y el sólido se secó al vacío para dar 58 mg del compuesto del título.

15 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, señales detectadas), δ [ppm] = 0,88 (3H), 1,01 (3H), 1,41 (3H), 2,21-2,34 (1H), 2,54-2,60 (3H), 3,32 (3H), 3,91 (3H), 4,11 (1H), 5,86 (1H), 6,00 (1H), 7,15 (2H), 7,43 (2H), 7,52-7,61 (2H), 7,65 (1H), 7,72 (4H), 7,79 (1H), 8,02 (1H), 9,14-9,44 (3H), 10,34 (1H).

**Ejemplo 1.5**

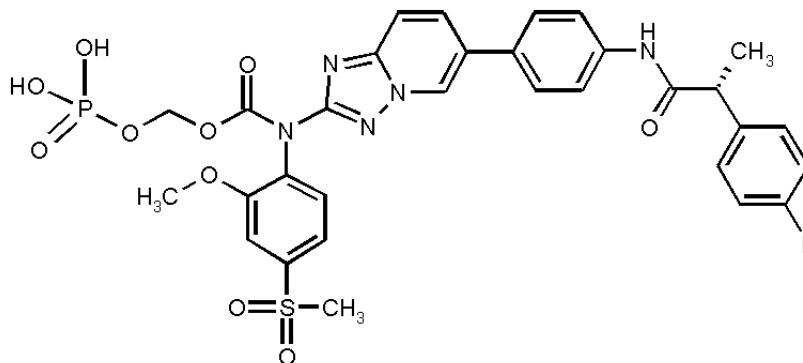
clorhidrato de 3-metil-L-valinato de ([[6-(4-[[[(2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil]amino]fenil][1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il][2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil]carbamoil]oxi)metilo



- 20 A una solución en agitación del **Ejemplo Intermedio IntP05.03** (218 mg) en diclorometano (4,0 ml) y metanol (0,4 ml) se le añadió una solución de ácido clorhídrico en dioxano (1,3 ml; c = 4,0 M). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. El disolvente se retiró al vacío. El residuo sólido se trituró con diclorometano tres veces, el disolvente se retiró cada vez y el sólido se secó al vacío para dar 170 mg del compuesto del título.
- 25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, señales detectadas), δ [ppm] = 0,98 (9H), 1,41 (3H), 3,31 (3H), 3,84-3,94 (4H), 5,85 (1H), 5,97 (1H), 7,10-7,20 (2H), 7,40-7,46 (2H), 7,53-7,61 (2H), 7,64 (1H), 7,72 (4H), 7,78 (1H), 8,01 (1H), 8,44 (3H), 9,18 (1H), 10,33 (1H).

**Ejemplo 1.6**

**[6-(4-[[[(2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil]amino}fenil][1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il][2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil]carbamato de (fosfonooxi)metilo**

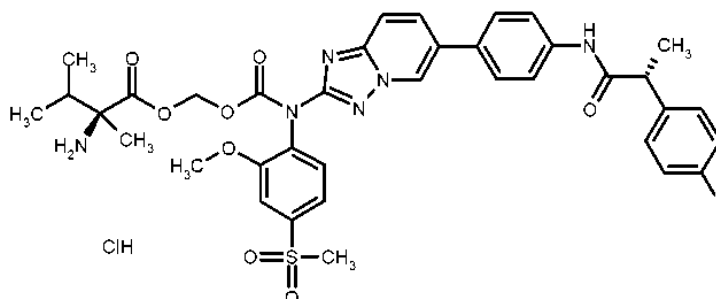


- 5 A una solución en agitación del **Ejemplo Intermedio IntP06.02** (33 mg) en diclorometano (250  $\mu$ l) se le añadió una solución de ácido clorhídrico en dioxano (30  $\mu$ l; c = 4,0 M). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. Precipitó un sólido. El disolvente se retiró por decantación. El residuo sólido se trituró con diclorometano dos veces, el disolvente se retiró cada vez y el sólido se secó al vacío para dar 22 mg del compuesto del título.

10 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ , señales detectadas),  $\delta$  [ppm] = 1,41 (3H), 3,31 (3H), 3,82-3,91 (4H), 5,52 (1H), 5,55 (1H), 7,11-7,19 (2H), 7,39-7,46 (2H), 7,52-7,64 (3H), 7,66-7,74 (4H), 7,78 (1H), 8,00 (1H), 9,20 (1H), 10,24 (1H).

**Ejemplo 1.7**

**clorhidrato de 3-metil-L-isovalinato de ([6-(4-[[[(2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil]amino}fenil][1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]2-il][2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil]carbamoil]oxi)metilo**

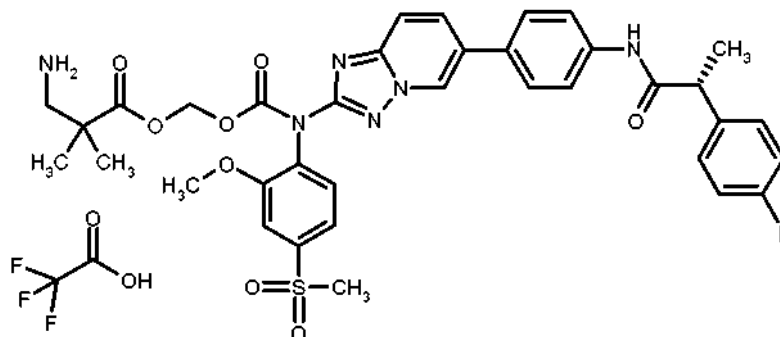


- 15 Comenzando con el **Ejemplo Intermedio IntP10.03**, el Ejemplo 1.7. se preparó de manera análoga al procedimiento para la preparación del Ejemplo 1.5.

20 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  [ppm] = 0,90 (6H), 1,35-1,51 (6H), 2,01-2,17 (1H), 3,32 (3H), 3,81-3,97 (4H), 5,83-5,97 (2H), 7,15 (2H), 7,44 (2H), 7,53-7,61 (2H), 7,65 (1 H), 7,72 (4H), 7,79 (1 H), 8,01 (1 H), 8,59 (3H), 9,20 (1 H), 10,38 (1 H).

**Ejemplo 1.8**

trifluoroacetato de 3-amino-2,2-dimetilpropanoato de ([[6-(4-[[[(2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil]amino]fenil][1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il][2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil]carbamoil]oxi)metilo

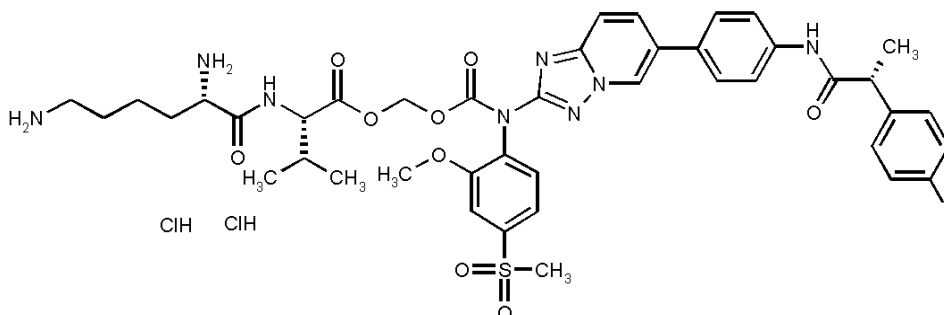


- 5 Comenzando con el **Ejemplo Intermedio IntP11.03**, el Ejemplo 1.8. se preparó de manera análoga al procedimiento para la preparación del Ejemplo 1.5. La purificación final por HPLC preparativa de fase inversa (gradiente de agua y acetonitrilo que contenía ácido trifluoroacético como aditiv.) dio el compuesto del título después de la liofilización.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$  [ppm] = 1,22 (6H), 1,41 (3H), 3,00 (2H), 3,32 (3H), 3,78-3,91 (4H), 5,80 (2H), 7,16 (2H), 7,42 (2H), 7,56 (2H), 7,62-7,92 (9H), 8,01 (1 H), 9,20 (1H), 10,23 (1 H).

10 **Ejemplo 2.1**

diclorhidrato de L-lisil-L-valinato de ([[6-(4-[[[(2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil]amino]fenil][1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il][2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil]carbamoil]oxi)metilo

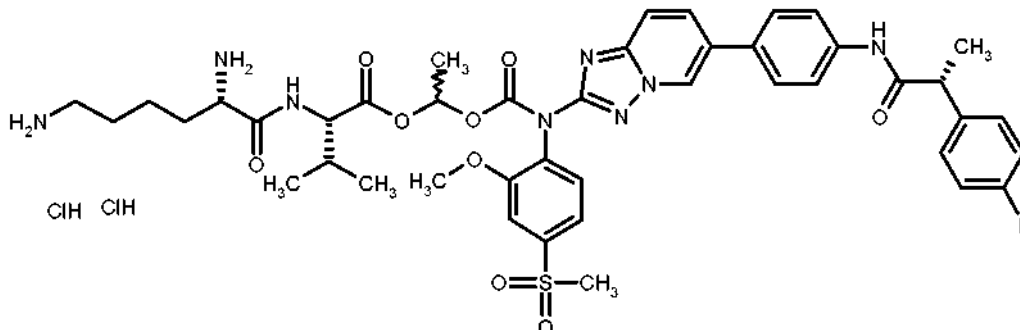


- 15 A una solución en agitación del **Ejemplo Intermedio IntP07.01** (57 mg) en diclorometano (1,1 ml) y metanol (0,3 ml) se le añadió una solución de ácido clorhídrico en dioxano (0,36 ml; c = 4,0 M). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. El disolvente se retiró al vacío. El residuo sólido se trituró con diclorometano tres veces, el disolvente se retiró cada vez y el sólido se secó al vacío para dar 27 mg del compuesto del título.

- 20 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, señales detectadas),  $\delta$  [ppm] = 0,90 (6H), 1,41 (5H), 1,48-1,63 (2H), 1,73 (2H), 2,11 (1H), 2,72 (2H), 3,32 (3H), 3,84-3,95 (4H), 4,27 (1H), 5,72-5,79 (1H), 5,86 (1H), 7,15 (2H), 7,43 (2H), 7,56 (2H), 7,64 (1H), 7,72 (4H), 7,79 (1H), 7,91 (3H), 8,02 (1H), 8,27 (3H), 8,84 (1H), 9,20 (1H), 10,37 (1H).

**Ejemplo 2.2.**

**diclorhidrato de L-lisil-L-valinato de ((1R)-1-((6-(4-((2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil)amino)fenil)[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il][2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]carbamoil]oxi)etilo (mezcla de 2 epimeros)**

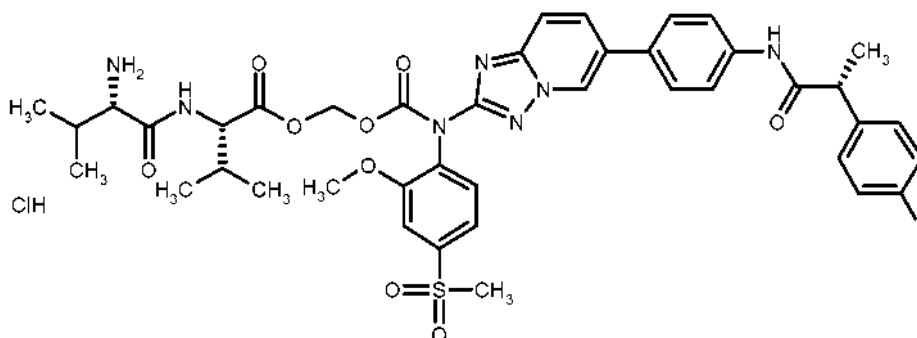


- 5 Comenzando con el **Ejemplo Intermedio IntP12.01**, el Ejemplo 2.2. se preparó de manera análoga al procedimiento para la preparación del Ejemplo 2.1.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$  [ppm] = 0,77-0,91 (6H), 1,32-1,47 (8H), 1,57 (2H), 1,67-1,79 (2H), 1,97-2,14 (1H), 2,73 (2H), 3,31 (3H), 3,88 (3H), 3,90-3,96 (2H), 4,18-4,27 (1 H), 6,81 (1 H), 7,09-7,19 (2H), 7,44 (2H), 7,49-7,59 (2H), 7,63 (1H), 7,72 (4H), 7,78 (1H), 7,88-8,05 (4H), 8,28 (3H), 8,80 (1H), 9,18 (1H), 10,38 (1 H).

**10 Ejemplo 2.3.**

**clorhidrato de L-valil-L-valinato de ((6-(4-((2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil)amino)fenil)[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il][2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]carbamoil]oxi)metilo**

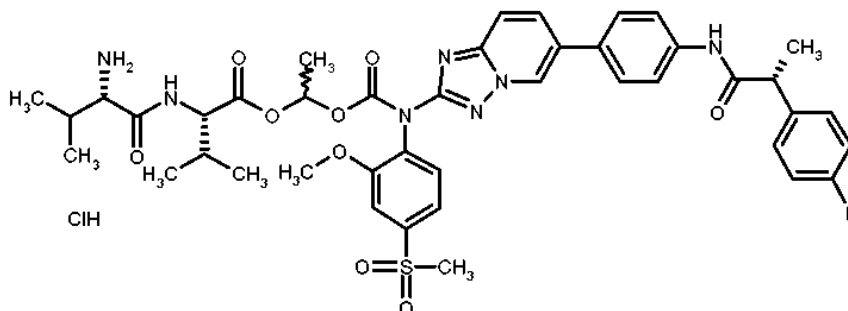


- 15 Comenzando con el **Ejemplo Intermedio IntP13.01**, el Ejemplo 2.3. se preparó de manera análoga al procedimiento para la preparación del Ejemplo 2.1.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$  [ppm] = 0,85-0,98 (12H), 1,41 (3H), 2,02-2,16 (2H), 3,31 (3H), 3,70-3,75 (1 H), 3,86 (3H), 3,89-3,93 (1 H), 4,27 (1 H), 5,76 (1 H), 5,86 (1H), 7,15 (2H), 7,38-7,47 (2H), 7,55 (2H), 7,63 (1H), 7,72 (4H), 7,75-7,80 (1H), 8,00 (1H), 8,14 (3H), 8,66 (1 H), 9,15-9,22 (1H), 10,32 (1H).

**Ejemplo 2.4.**

- 20 **clorhidrato de L-valil-L-valinato ((1R)-1-((6-(4-((2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil)amino)fenil)[1,2,4]triazolo [1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il][2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]carbamoil]oxi)etilo (mezcla de 2 epimeros)**

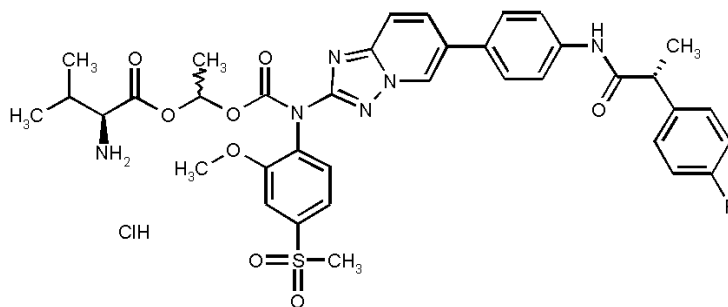


Comenzando con el **Ejemplo Intermedio IntP14.01**, el Ejemplo 2.4. se preparó de manera análoga al procedimiento para la preparación del Ejemplo 2.1.

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ [ppm] = 0,78-0,98 (12H), 1,33-1,45 (6H), 2,06 (2H), 3,30 (3H), 3,68-3,78 (1H), 3,83-3,95 (4H), 4,15-4,26 (1H), 6,81 (1H), 7,10-7,20 (2H), 7,40-7,47 (2H), 7,49-7,57 (2H), 7,62 (1H), 7,68-7,74 (4H), 7,77 (1H), 8,00 (1 H), 8,16 (3H), 8,65 (1 H), 9,18 (1 H), 10,37 (1 H).

### Ejemplo 3.1

**clorhidrato de L-valinato de (1RS)-1-([6-(4-((2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil]amino)fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-il][2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil]carbamoil]oxi)etilo (mezcla de 2 epímeros)**

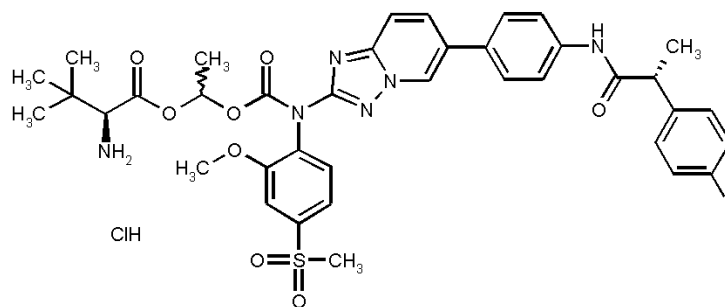


10 A una solución en agitación del **Ejemplo Intermedio IntP08.03** (337 mg) en diclorometano (4,0 ml) y metanol (0,4 ml) se le añadió una solución de ácido clorhídrico en dioxano (1,3 ml; c = 4,0 M). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. El disolvente se retiró al vacío. El residuo sólido se trituró con diclorometano tres veces, el disolvente se retiró cada vez y el sólido se secó al vacío para dar 309 mg del compuesto del título.

15 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ [ppm] = 0,77-1,01 (6H), 1,41 (3H), 1,43-1,51 (3H), 2,03-2,24 (1H), 3,31 (3H), 3,84-4,03 (5H), 6,81-7,00 (1H), 7,10-7,20 (2H), 7,39-7,48 (2H), 7,55 (2H), 7,63 (1H), 7,68-7,82 (5H), 8,01 (1H), 8,54 (3H), 9,19 (1H), 10,42 (1H).

### Ejemplo 3.2

20 **clorhidrato de 3-metil-L-valinato de (1RS)-1-([6-(4-((2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil]amino)fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-il][2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil]carbamoil]oxi)etilo (1:1) (mezcla de 2 epímeros)**



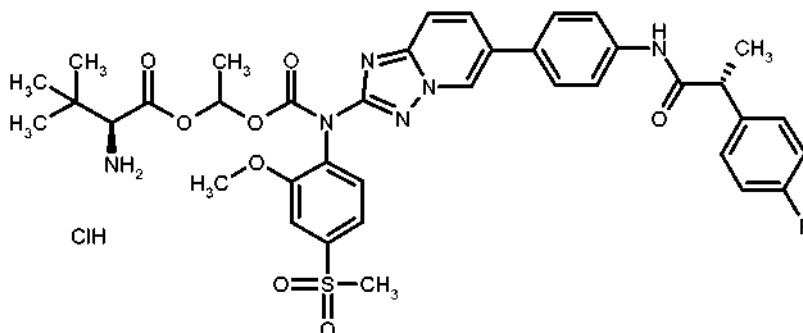
25 A una solución en agitación del **Ejemplo Intermedio IntP09.02** (39 mg) en diclorometano (0,45 ml) y metanol (0,045 ml) se le añadió una solución de ácido clorhídrico en dioxano (0,15 ml; c = 4,0 M). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se retiró al vacío. El residuo sólido se trituró con diclorometano tres veces, el disolvente se retiró cada vez y el sólido se secó al vacío para dar 36 mg del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ [ppm] = 0,86-1,01 (9H), 1,41

(3H), 1,45-1,51 (3H), 3,27-3,34 (3H), 3,74-3,93 (5H), 6,82-6,98 (1H), 7,15 (2H), 7,43 (2H), 7,52-7,58 (2H), 7,63 (1H), 7,72 (4H), 7,78 (1H), 8,01 (1H), 8,42 (3H), 9,18 (1H), 10,32 (1H).



**Ejemplo 3.3.**

clorhidrato de -3-metil-L-valinato (1R o 1S)-1-({[6-(4-{{(2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil}amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il][2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]carbamoil}oxi)etilo (estereoisómero individual A)

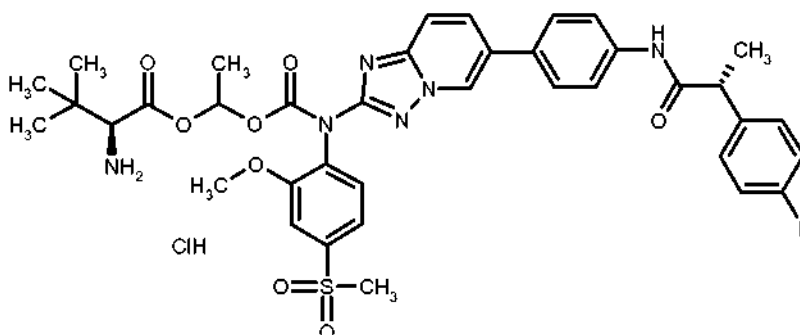


- 5 Comenzando con el **Ejemplo Intermedio IntP09.03** (2,99 g), el Ejemplo 3.3. se preparó de manera análoga al procedimiento para la preparación del Ejemplo 3.2. Rendimiento: 2,76 g del compuesto del título.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$  [ppm] = 0,91 (9H), 1,41 (3H), 1,48 (3H), 3,30 (3H), 3,76 (1H), 3,88 (3H), 3,93 (1H), 6,81-6,91 (1H), 7,11-7,19 (2H), 7,39-7,48 (2H), 7,55 (2H), 7,63 (1H), 7,68-7,81 (5H), 8,00 (1H), 8,49 (3H), 9,18 (1H), 10,41 (1 H).

**10 Ejemplo 3.4.**

clorhidrato de -3-metil-L-valinato de (1S o 1R)-1-({[6-(4-{{(2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil}amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il][2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]carbamoil}oxi)etilo (estereoisómero individual B)



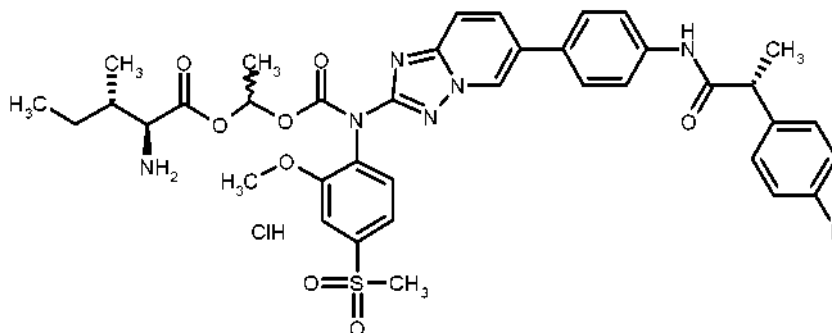
- 15 Comenzando con el **Ejemplo Intermedio IntP09.04** (3,38 g), el Ejemplo 3.4. se preparó de manera análoga al procedimiento para la preparación del Ejemplo 3.2. Rendimiento: 3,13 g del compuesto del título.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$  [ppm] = 0,96 (9H), 1,41 (3H), 1,48 (3H), 3,31 (3H), 3,80 (1 H), 3,85-3,98 (4H), 6,87-6,96 (1 H), 7,09-7,19 (2H), 7,40-7,48 (2H), 7,52-7,60 (2H), 7,63 (1 H), 7,67-7,81 (5H), 8,00 (1 H), 8,53 (3H), 9,14-9,23 (1 H), 10,42 (1 H).

20

**Ejemplo 3.5.**

clorhidrato de (1RS)-1-({[6-(4-((2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil)amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il][2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]carbamoil]oxi)etil-L-isoleucinato (mezcla de 2 epímeros)

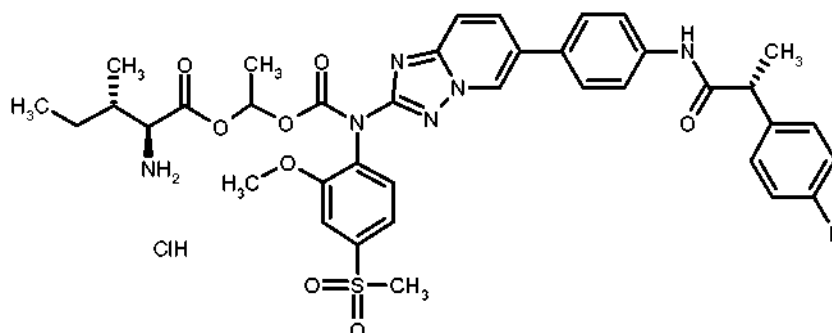


- 5 Comenzando con el **Ejemplo Intermedio IntP15.03** (100 mg), el Ejemplo 3.5. se preparó de manera análoga al procedimiento para la preparación del Ejemplo 3.2. Rendimiento: 55 mg del compuesto del título.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$  [ppm] = 0,79 (3H), 0,85-0,93 (3H), 1,08-1,31 (2H), 1,39-1,51 (6H), 1,77-1,94 (1H), 3,33 (3H), 3,85-3,96 (4H), 3,98-4,10 (1H), 6,85-7,00 (1 H), 7,12-7,21 (2H), 7,40-7,49 (2H), 7,53-7,60 (2H), 7,65 (1 H), 7,74 (4H), 7,77-7,83 (1H), 8,03 (1H), 8,39-8,59 (3H), 9,20 (1H), 10,37 (1H).

**10 Ejemplo 3.6.**

clorhidrato de (1S o 1R)-1-({[6-(4-((2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil)amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il][2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]carbamoil]oxi)etil-L-isoleucinato (estereoisómero individual B)

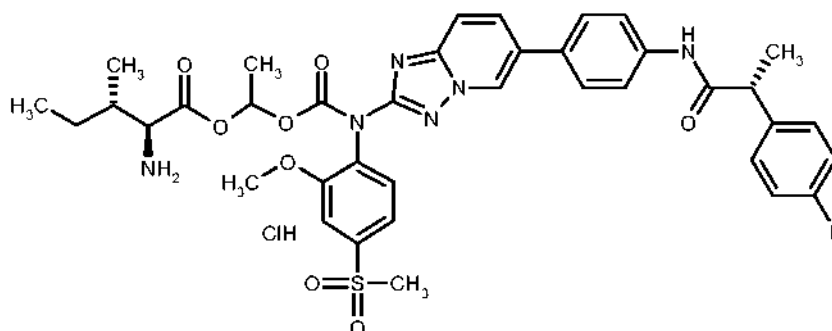


- 15 Comenzando con el **Ejemplo Intermedio IntP15.04** (205 mg) el Ejemplo 3.6. se preparó de manera análoga al procedimiento para la preparación del **Ejemplo 3.2**. Rendimiento: 145 mg del compuesto del título.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, señales detectadas),  $\delta$  [ppm] = 0,77 (6H), 1,01-1,53 (8H), 1,83 (1H), 3,31 (3H), 3,86-3,94 (4H), 6,82-6,92 (1H), 7,10-7,21 (2H), 7,38-7,48 (2H), 7,51-7,59 (2H), 7,63 (1 H), 7,68-7,82 (5H), 8,01 (1 H), 8,50 (3H), 9,19 (1 H), 10,39 (1 H).

**Ejemplo 3.7.**

- 20 clorhidrato de (1R o 1S)-1-({[6-(4-((2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil)amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il][2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]carbamoil]oxi)etil-L-isoleucinato (estereoisómero individual A)



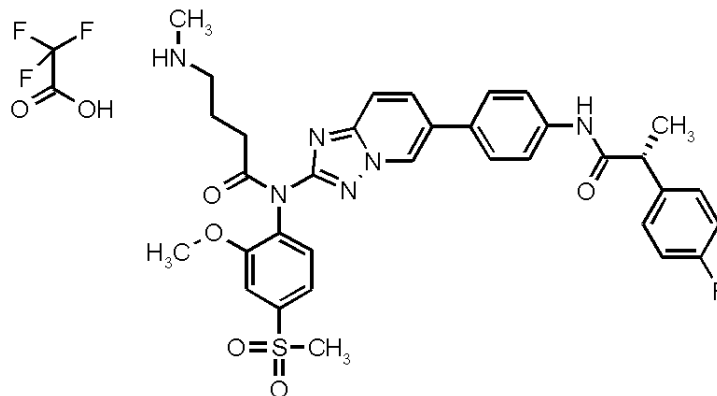
Comenzando con el **Ejemplo Intermedio IntP15.05** (230 mg), el Ejemplo 3.7. se preparó de manera análoga al procedimiento para la preparación del Ejemplo 3.2. Rendimiento: 155 mg del compuesto del título.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ [ppm] = 0,80-0,93 (6H), 1,17-1,50 (8H), 1,90 (1 H), 3,32 (3H), 3,85-3,95 (4H), 4,05 (1 H), 6,94 (1 H), 7,15 (2H), 7,38-7,47 (2H), 7,56 (2H), 7,64 (1 H), 7,72 (4H), 7,79 (1 H), 8,01 (1 H), 8,50 (3H), 9,19 (1 H), 10,36 (1 H).

5

#### Ejemplo 4.1

**trifluoroacetato de N-[6-(4-[[2(R)-2-(4-fluorofenil)propanoil]amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-il]-N-[2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]-4-(metilamino)butanamida**



10 Se disolvieron 400 mg (0,715 mmol) de (2R)-2-(4-fluorofenil)-N-[4-(2-[[2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]-amino][1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-6-il]fenil]propanamida y 4156 mg (8,58 mmol) anhídrido 4-[[2-(benciloxi)carbonil](metil)amino]butanoico en 35 ml de piridina y se añadieron 12 mg (0,071 mmol) de DMAP. En 2 porciones la mezcla se calentó en el microondas a 85 °C durante 18 h. Ambas porciones se unificaron y se añadieron otros 20 mg de DMAP y la mezcla se agitó durante otras 20 h a 90 °C. La mezcla se concentró al vacío y el residuo restante se disolvió en 300 ml de diclorometano. Se lavó dos veces con 50 ml de ácido cítrico 5 % cada vez, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo restante se lavó dos veces con 100 ml de éter dietílico y se secó al vacío. Se añadieron 50 ml de ácido trifluoroacético y la mezcla se trató en equipamiento ultrasónico durante 18 h. El ácido trifluoroacético se retiró al vacío y el residuo restante se lavó dos veces con 100 ml de éter dietílico y luego se purificó mediante HPLC (Reprosil C18-10/ 250-30 (Flujo 16 ml/min; disolvente A: agua (TFA 0,1 %); disolvente B: acetonitrilo). Las fracciones relevantes se recogieron, se añadieron 10 ml de DMF y luego los disolventes se eliminaron al vacío. El residuo restante se lavó dos veces con 100 ml de éter dietílico y se secó al vacío.

15

20

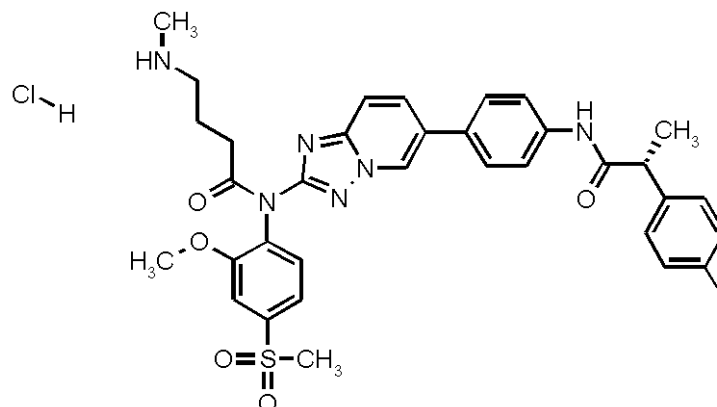
Rendimiento: 273 mg (49 %)

CL-EM (procedimiento 1): Tr = 0,82 min; m/z = 659 (M+H)<sup>+</sup>.

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ [ppm] = 1,45 (3H), 1,95 (2H), 2,6 (3H), 2,95 (4H), 3,3 (3H), 3,85 (3H), 3,9 (1H), 7,15 (2H), 7,43 (2H), 7,58 (2H), 7,62 (1H), 7,72 (4H), 7,81 (1H), 8,02 (1H), 8,35 (2H), 9,2 (1H), 10,25 (1H).

#### Ejemplo 4.1.1

**clorhidrato de N-[6-(4-[[2(R)-2-(4-fluorofenil)propanoil]amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-il]-N-[2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]-4-(metilamino)butanamida (1:1)**



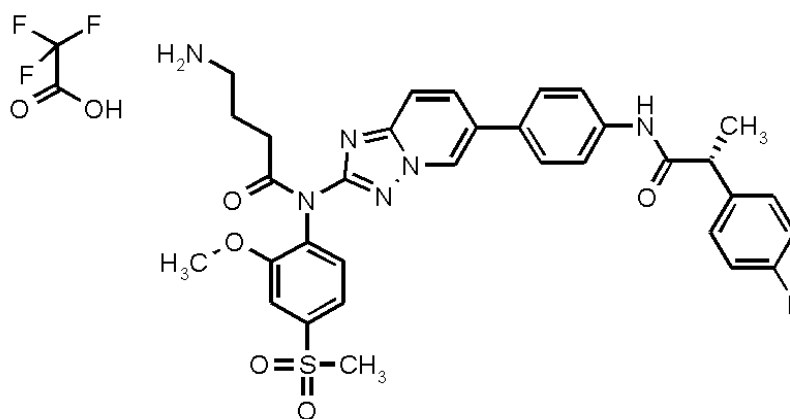
30

Se disolvieron 273 mg (0,353 mmol) de trifluoroacetato de N-[6-(4-[(2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil]amino)fenil][1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il]-N-[2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil]-4-(metilamino)butanamida (1:1) en 100 ml de una solución acuosa de HCl 0,1 M y la solución se liofilizó. El procedimiento se repitió con otros 100 ml de solución acuosa de HCl 0,1 M. El residuo restante se disolvió en 100 ml de una mezcla de acetonitrilo y agua (1:1) y nuevamente se liofilizó. Se obtuvieron 192 mg (78 %) del compuesto deseado como un polvo de color blanco. CL-EM (procedimiento 1): Tr = 0,8 min; m/z = 659 (M+H)<sup>+</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$  [ppm] = 1,43 (3H), 1,95 (2H), 2,95 (4H), 3,3 (3H), 3,85 (3H), 3,9 (1H), 7,15 (2H), 7,43 (2H), 7,55 (2H), 7,62 (1H), 7,72 (4H), 7,81 (1H), 8,02 (1H), 8,5 (2H), 9,2 (1H), 10,3 (1H).

#### Ejemplo de referencia 4.2

#### 10 trifluoroacetato de 4-amino-N-[6-(4-[(2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil]amino)fenil][1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il]-N-[2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil]butanamida



Paso a) (4-[[6-(4-[(2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil]amino)fenil][1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il][2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil]amino]-4-oxobutil)(4-metoxibencil)carbamato de bencilo:

15 Se disolvieron 210 mg (0,38 mmol) de (2R)-2-(4-fluorofenil)-N-[4-(2-[[2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil]-amino][1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-6-il)fenil]propanamida y 2615 mg (3,75 mmol) de anhídrido 5-[[benciloxi]carbonil](4-metoxibencil)amino}butanoico en 13 ml de piridina y se añadieron 6,4 mg (0,04 mmol) DMAP. La mezcla se calentó en el microondas a 80 °C durante 5 h. Se añadieron otros 60 mg de (2R)-2-(4-fluorofenil)-N-[4-(2-[[2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil]amino][1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-6-il)fenil]propanamida, 1922 mg de anhídrido 5-[[benciloxi]carbonil](4-metoxibencil)amino}butanoico y 5 mg de DMAP y la mezcla se calentó en el microondas a 85 °C durante 12 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo restante se disolvió en 300 ml de diclorometano. Se lavó dos veces con 50 ml de ácido cítrico 5 % cada vez, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo restante se lavó dos veces con 50 ml de éter dietílico y se secó al vacío. Después de la purificación mediante HPLC (Chromatorex C18-10/ 125-40 (Flujo 16 ml/min; disolvente A: agua (TFA 0,1 %); disolvente B: acetonitrilo) y el secado en alto vacío se obtuvieron 61 mg (10 %) del intermedio protegido del compuesto deseado.

CL-EM (procedimiento 1): Tr = 1,31 min; m/z = 899 (M+H)<sup>+</sup>.

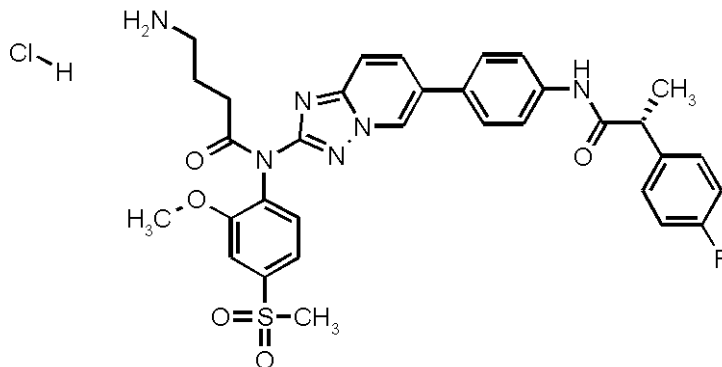
Paso b) trifluoroacetato de 4-amino-N-[6-(4-[(2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil]amino)fenil][1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il]-N-[2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil]butanamida (1:1):

30 Se disolvieron 35 mg (0,039 mmol) del producto obtenido en el paso a) en 7 ml de ácido trifluoroacético y la mezcla se trató en equipamiento ultrasónico durante 6 h. El ácido trifluoroacético se retiró al vacío y el residuo restante se purificó mediante HPLC (Chromatorex C18-10/ 125-40 (Flujo 16 ml/min; disolvente A: agua (0,1 % TFA); disolvente B: acetonitrilo). Las fracciones relevantes se recogieron y los disolventes se eliminaron al vacío. El residuo restante se liofilizó desde una mezcla 1:1 de acetonitrilo y agua y se obtuvieron 23 mg (77 %) de un polvo de color blanco.

CL-EM (procedimiento 1): Tr = 0,81 min; m/z = 645 (M+H)<sup>+</sup>.

35

## Ejemplo de referencia 4.2.1

**Clorhidrato de 4-amino-N-[6-(4-[[2(R)-2-(4-fluorofenil)propanoil]amino]fenil)[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il]-N-[2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil]butanamida**

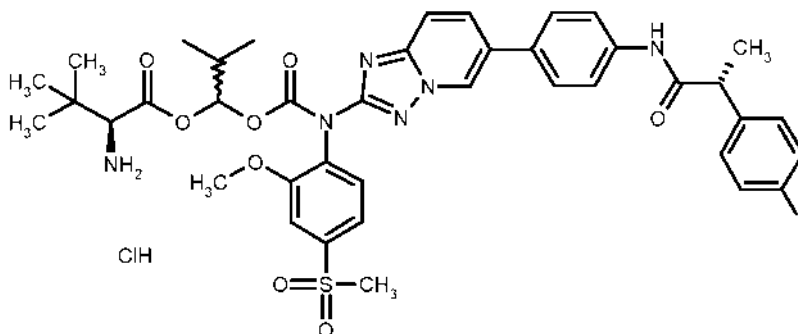
- 5 Se disolvieron 22 mg (0,024 mmol) de trifluoroacetato de 4-amino-N-[6-(4-[[2(R)-2-(4-fluorofenil)propanoil]amino]fenil)[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il]-N-[2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil]butanamida (1:1) en 2 ml de una solución acuosa de HCl 0,1 M y la solución se liofilizó. El procedimiento se repitió con otros 2 ml de solución acuosa de HCl 0,1 M. El residuo restante se disolvió en 5 ml de una mezcla de acetonitrilo y agua (1:1) y nuevamente se liofilizó. Se obtuvieron 17 mg (99 %) del compuesto deseado como un polvo de color blanco.

10 CL-EM (procedimiento 1): Tr = 0,81 min; m/z = 645 (M+H)<sup>+</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$  [ppm] = 1,42 (3H), 1,92 (2H), 2,87 (2H), 2,95 (2H), 3,3 (3H), 3,85 (3H), 3,9 (1H), 7,15 (2H), 7,45 (2H), 7,58 (2H), 7,62 (1H), 7,72 (4H), 7,81 (4H), 8,02 (1H), 9,2 (1H), 10,25 (1H).

## Ejemplo 5.1

- 15 **clorhidrato de 3-metil-L-valinato de (1RS)-1-([6-(4-[[2(R)-2-(4-fluorofenil)propanoil]amino]fenil)[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il][2-metoxi-(metilsulfonyl)fenil]carbamoil)oxi)-2-metilpropilo (mezcla de 2 epímeros)**

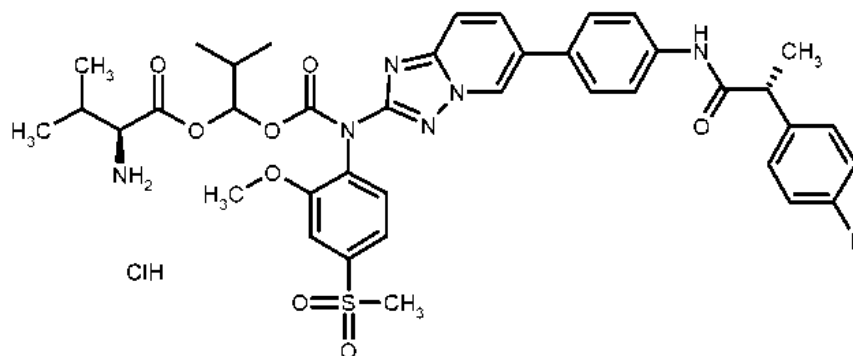


- 20 A una solución en agitación del **Ejemplo Intermedio IntP19.03** (250 mg) en diclorometano (2,80 ml) y metanol (0,28 ml) se le añadió una solución de ácido clorhídrico en dioxano (0,94 ml; c = 4,0 M). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se retiró al vacío. El residuo sólido se trituró con diclorometano durante tres veces, el disolvente se retiró cada vez y el sólido se secó al vacío para dar 230 mg del compuesto del título.

- 25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$  [ppm] = 0,80-1,00 (15H), 1,41 (3H), 2,02 (1 H), 3,30 (3H), 3,74-3,98 (5H), 6,63-6,72 (1 H), 7,15 (2H), 7,43 (2H), 7,55 (1 H), 7,57 (1 H), 7,64 (1 H), 7,72 (4H), 7,78 (1 H), 8,01 (1 H), 8,49 (3H), 9,18 (1 H), 10,38 (1 H).

**Ejemplo 5.2**

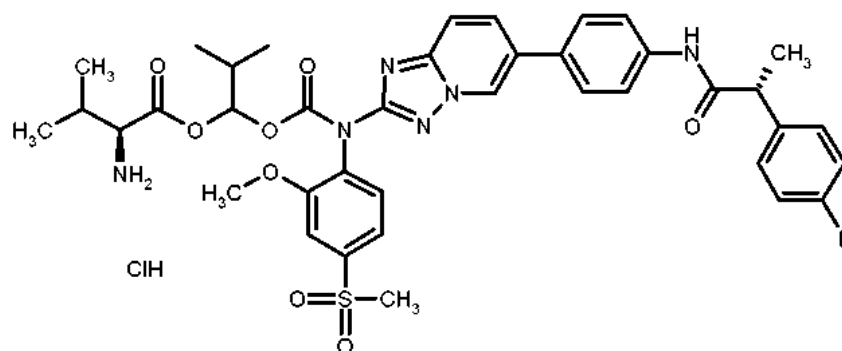
**clorhidrato de (1R o S)-1-([6-(4-((2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil)amino)fenil][1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il][2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]carbamoil]oxi)-2-metilpropil-L-valinato (estereoisómero individual A)**



- 5 A una solución en agitación del **Ejemplo Intermedio IntP20.03** (100 mg) en diclorometano (2,00 ml) and metanol (0,17 ml) se añadió una solución de ácido clorhídrico en dioxano (0,38 ml; c = 4,0 M). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. El disolvente se retiró al vacío. El residuo sólido se trituró con diclorometano tres veces, el disolvente se retiró cada vez y el sólido se secó al vacío para dar 90 mg del compuesto del título.
- 10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$  [ppm] = 0,75-1,00 (12H), 1,41 (3H), 1,99 (1 H), 2,13 (1H), 3,30 (3H), 3,84-3,94 (4H), 4,01 (1H), 6,66 (1H), 7,15 (2H), 7,43 (2H), 7,55 (2H), 7,64 (1H), 7,72 (4H), 7,77 (1H), 8,00 (1H), 8,48 (3H), 9,18 (1H), 10,36 (1 H).

**Ejemplo 5.3**

- 15 **clorhidrato de (1S o R)-1-([6-(4-((2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil)amino)fenil][1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il][2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]carbamoil]oxi)-2-metilpropil-L-valinato (estereoisómero individual B)**

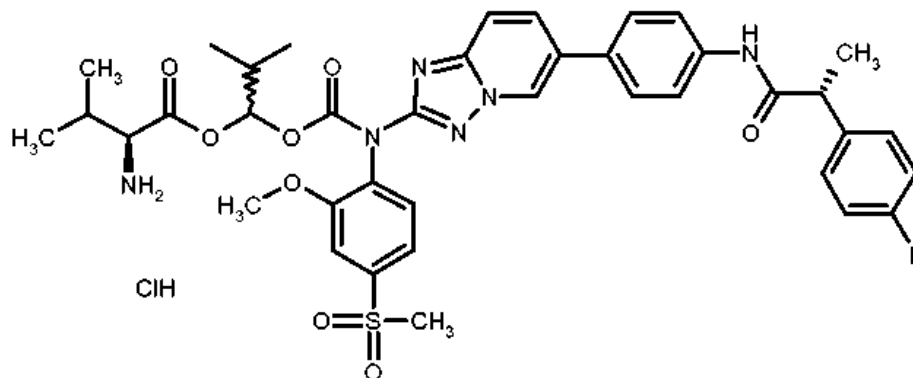


- 20 A una solución en agitación del **Ejemplo Intermedio IntP20.04**. (100 mg) en diclorometano (2,00 ml) y metanol (0,17 ml) se le añadió una solución de ácido clorhídrico en dioxano (0,38 ml; c = 4,0 M). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. El disolvente se retiró al vacío. El residuo sólido se trituró con diclorometano tres veces, el disolvente se retiró cada vez y el sólido se secó al vacío para dar 93 mg del compuesto del título.
- RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$  [ppm] = 0,75-1,00 (12H), 1,41 (3H), 1,99 (1 H), 2,22 (1H), 3,31 (3H), 3,84-3,94 (4H), 4,05 (1H), 6,71 (1H), 7,15 (2H), 7,43 (2H), 7,58 (2H), 7,65 (1 H), 7,72 (4H), 7,77 (1 H), 8,00 (1 H), 8,50 (3H), 9,18 (1 H), 10,37 (1 H).

25

**Ejemplo 5.4**

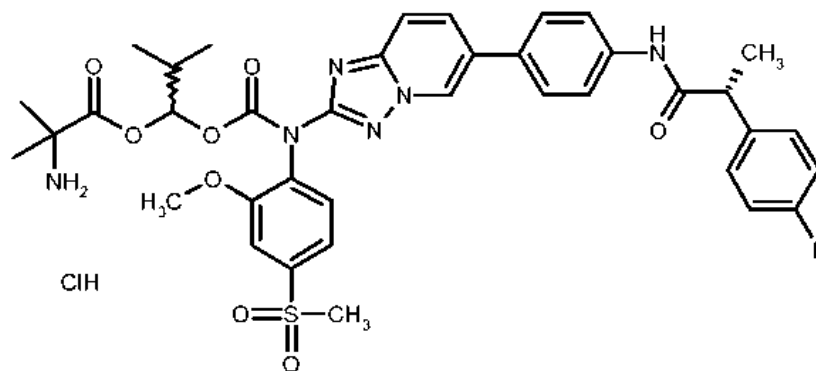
clorhidrato de (1RS)-1-({[6-(4-((2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil)amino)fenil][1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il][2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil]carbamoil]oxi)-2-metilpropil-L-valinato (mezcla de 2 epímeros)



- 5 A una solución en agitación del **Ejemplo Intermedio IntP20.02** (25 mg) en diclorometano (0,28 ml) y metanol (0,03 ml) se le añadió una solución de ácido clorhídrico en dioxano (0,10 ml; c = 4,0 M). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se retiró al vacío. El residuo sólido se trituró con diclorometano tres veces, el disolvente se retiró cada vez y el sólido se secó al vacío para dar 22 mg del compuesto del título.
- 10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$  [ppm] = 0,75-1,00 (12H), 1,41 (3H), 1,99 (1 H), 2,06-2,25 (1H), 3,30 (3H), 3,84-3,94 (4H), 3,99-4,07 (1H), 6,65-6,73 (1H), 7,15 (2H), 7,42 (2H), 7,55 (1 H), 7,57 (1 H), 7,64 (1 H), 7,71 (4H), 7,77 (1 H), 8,01 (1 H), 8,40 (3H), 9,17 (1 H), 10,28 (1 H).

**Ejemplo 5.5**

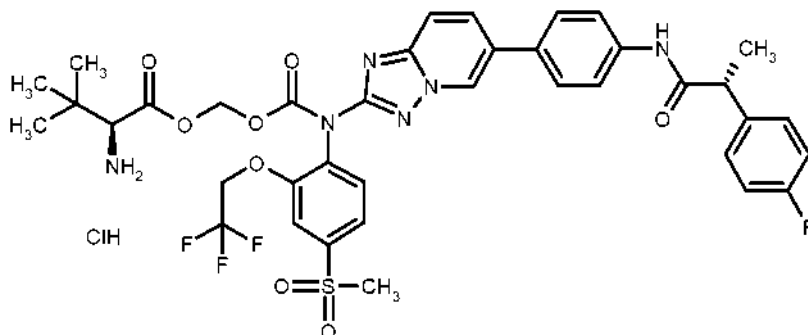
- 15 clorhidrato de (1RS)-1-({[6-(4-((2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil)amino)fenil][1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il][2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil]carbamoil]oxi)-2-metilpropil-2-metilalaninato (mezcla de 2 epímeros)



- 20 A una solución en agitación del **Ejemplo Intermedio IntP21.03** (30 mg) en diclorometano (1,00 ml) y metanol (0,05 ml) se le añadió una solución de ácido clorhídrico en dioxano (0,13 ml; c = 4,0 M). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se retiró al vacío. El residuo sólido se trituró con diclorometano tres veces, el disolvente se retiró cada vez y el sólido se secó al vacío para dar 14 mg del compuesto del título.
- RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$  [ppm] = 0,82 (6H), 1,40 (3H), 1,49 (6H), 1,95 (1H), 3,31 (3H), 3,82-3,96 (4H), 6,60 (1H), 7,15 (2H), 7,43 (2H), 7,57 (2H), 7,65 (1H), 7,72 (4H), 7,77 (1H), 8,00 (1H), 8,70 (3H), 9,18 (1H), 10,38 (1H).

**Ejemplo 6.1.**

clorhidrato de 3-metil-L-valinato de ([[6-(4-[[[(2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil]amino]fenil][1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il][4-(metilsulfonyl)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]carbamoil]oxi)metilo

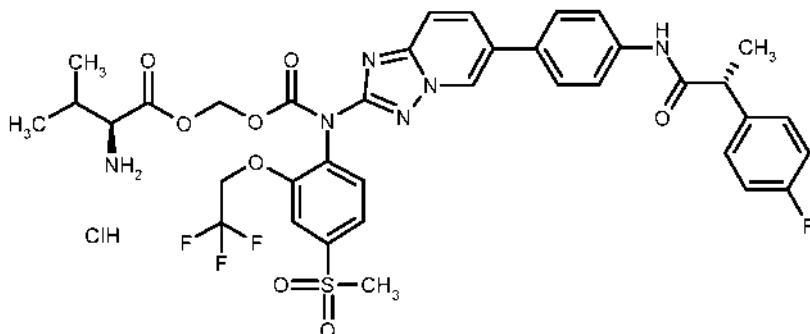


- 5 Comenzando con el **Ejemplo Intermedio IntP16.03.** (80 mg), el **Ejemplo 6.1.** se preparó de manera análoga al procedimiento para la preparación del Ejemplo 1.5. Rendimiento: 25 mg del compuesto del título.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$  [ppm] = 0,97 (9H), 1,41 (3H), 3,83-3,94 (2H), 4,92 (2H), 5,87 (1H), 5,96 (1H), 7,10-7,19 (2H), 7,39-7,46 (2H), 7,64-7,83 (8H), 8,01 (1 H), 8,41 (3H), 9,18 (1 H), 10,29 (1 H).

**Ejemplo 6.2.**

- 10 clorhidrato de L-valinato de ([[6-(4-[[[(2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil]amino]fenil][1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il][4-(metilsulfonyl)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]carbamoil]oxi)metilo

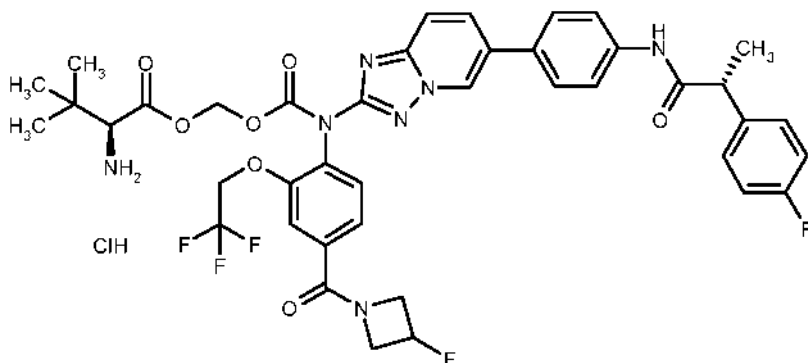


Comenzando con el **Ejemplo Intermedio IntP17.02.** (140 mg), el Ejemplo 6.2. se preparó de manera análoga al procedimiento para la preparación del Ejemplo 1.5. Rendimiento: 50 mg del compuesto del título.

- 15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$  [ppm] = 0,93 (6H), 1,41 (3H), 2,18 (1 H), 3,32 (3H), 3,91 (1H), 3,98-4,05 (1H), 4,93 (2H), 5,86 (1H), 5,96 (1H), 7,10-7,20 (2H), 7,39-7,47 (2H), 7,66-7,68 (2H), 7,70-7,74 (4H), 7,77 (1H), 7,81 (1H), 8,01 (1H), 8,52 (3H), 9,19 (1 H), 10,36 (1 H).

**Ejemplo 6.3.**

- 20 clorhidrato de 3-metil-L-valinato [[[4-[[[(3-fluoroazetidín-1-il)carbonil]-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil][6-(4-[[[(2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil]amino]fenil][1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il]carbamoil]oxi]metilo





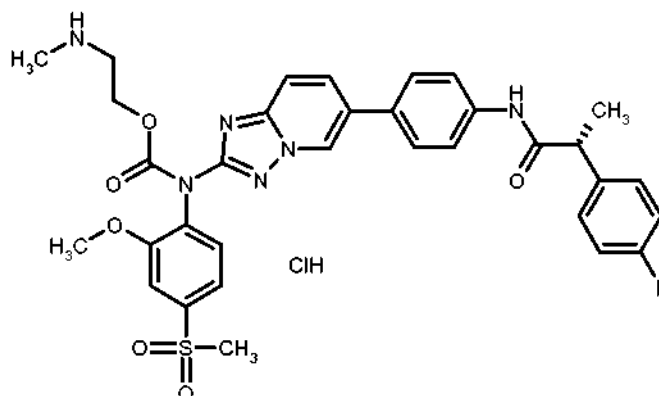
Comenzando con el **Ejemplo Intermedio IntP18.03** (160 mg), el Ejemplo 6.3. se preparó de manera análoga al procedimiento para la preparación del Ejemplo 1.5. Rendimiento: 130 mg del compuesto del título.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ [ppm] = 0,92-1,03 (9H), 1,37-1,44 (3H), 3,81-3,96 (2H), 3,97-4,24 (1H), 4,25-4,70 (3H), 4,83 (2H), 5,28-5,62 (1H), 5,85 (1H), 5,95 (1H), 7,08-7,22 (2H), 7,33-7,51 (5H), 7,67-7,82 (5H), 8,01 (1H), 8,47 (3H), 9,18 (1H), 10,38 (1 H).

5

### Ejemplo 7.1.

**clorhidrato de [6-(4-[(2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil]amino)fenil][1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-il][2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil]carbamato de 2-(metilamino)etilo**

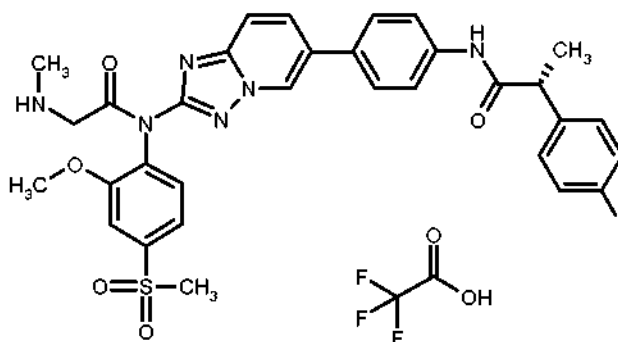


10 Comenzando con el **Ejemplo Intermedio IntP22.04**. (25 mg), el Ejemplo 7.1. se preparó de manera análoga al procedimiento para la preparación del Ejemplo 1.5. Rendimiento: 25 mg del compuesto del título.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, señales detectadas), δ [ppm] = 1,41 (3H), 3,13-3,26 (2H), 3,32 (3H), 3,86 (3H), 3,89-3,98 (1 H), 4,46 (2H), 7,15 (2H), 7,44 (2H), 7,53-7,67 (3H), 7,68-7,83 (5H), 8,01 (1H), 8,99 (2H), 9,19 (1H), 10,44 (1H).

### 15 Ejemplo 8.1.

**trifluoroacetato de (2R)-2-(4-fluorofenil)-N-[4-(2-[[2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil](N-metilglicil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-6-il)fenil]propanamida**



20 A una solución en agitación del **Ejemplo Intermedio IntP23.03** (500 mg) en diclorometano (20 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (2,6 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se retiró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice seguido de HPLC preparativa de fase inversa (gradiente de agua y acetonitrilo que contenía ácido trifluoroacético como aditivo) dio 110 mg del compuesto del título después de la liofilización.

25 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ [ppm] = 1,41 (3H), 2,64 (3H), 3,35 (3H), 3,79-3,91 (4H), 4,64 (2H), 7,11-7,20 (2H), 7,42 (3H), 7,61-7,76 (7H), 7,85 (1H), 8,07 (1H), 8,93 (2H), 9,22 (1H), 10,24 (1H).

**Solubilidad**

La solubilidad del compuesto A1 a 25 °C en diferentes disolventes se muestra en la Tabla 1:

**Tabla 1.** Solubilidad del compuesto A1 a 25 °C

| disolvente   | cantidad disuelta en mg / 100 ml de solución |
|--|--|
| Agua   | < 0,1  |
| solución acuosa, solución amortiguadora de fosfato, pH 8   | < 0,1  |
| solución acuosa, solución amortiguadora de fosfato, pH 7   | < 0,1  |
| solución acuosa, solución amortiguadora de acetato, pH 4,5 | < 0,1  |
| HCl 0,1 M en agua  | < 0,1  |
| etanol   | 45,7   |
| acetonitrilo   | 350,2  |
| acetona  | 1518,3                                       |

**5 Ensayo biológico: Ensayo de proliferación**

Se sembraron células tumorales cultivadas (MCF7, células de un carcinoma mamario humano dependiente de hormonas, ATCC HTB22; NCI-H460, células de un carcinoma de células pulmonares no pequeñas humanas, ATCC HTB-177; DU 145, células de un carcinoma de próstata humano independiente de hormonas, ATCC HTB-81; HeLa-MaTu, células de un carcinoma cervical humano, EPO-GmbH, Berlín; HeLa-MaTu-ADR, células de un carcinoma cervical humano resistente a múltiples fármacos, EPO-GmbH, Berlín; HeLa, células de tumores cervicales humanos, ATCC CCL-2; B16F10, células de melanoma de ratón, ATCC CRL-6475), en una densidad de 5000 células/cavidad (MCF7, DU145, HeLa-MaTu-ADR), de 3000 células/cavidad (NCI-H460, HeLa-MaTu, HeLa) o de 1000 células/cavidad (B16F10), en una placa de multititulación de 96 cavidades, en 200 µl del medio de cultivo respectivo, con la adición de 10 % de suero fetal bovino. Después de 24 horas, las células de una placa (la placa del punto cero) se colorearon con violeta cristal (véase la descripción más adelante), mientras que el medio de las otras placas fue reemplazado por un medio de cultivo fresco (200 µl), al cual se le añadieron las sustancias de prueba en diversas concentraciones (0 µM, así como en el intervalo de entre 0,01 y 30 µM; la concentración final del disolvente dimetil sulfóxido fue de 0,5 %). Las células se incubaron durante 4 días en presencia de las sustancias de prueba. La proliferación celular se determinó coloreando las células con violeta cristal: las células se fijaron agregando 20 µl/punto de medición de una solución de aldehído glutárico al 11 %, durante 15 minutos a temperatura ambiente. Después someter las células fijadas a tres ciclos de lavado con agua, se secaron las placas a temperatura ambiente. Las células se colorearon agregando 100 µl/punto de medición de una solución de violeta cristal al 0,1 % (pH 3,0). Después someter las células fijadas a tres ciclos de lavado con agua, se secaron las placas a temperatura ambiente. El colorante se disolvió agregando 100 µl/punto de medición de una solución de ácido acético al 10 %. La extinción se determinó por fotometría, con una longitud de onda de 595 nm. Se calculó el cambio porcentual en la cantidad de células normalizando los valores medidos en función de los valores de extinción obtenidos de la placa del punto cero (=0 %) y de la extinción de las células sin tratar (0 µM) (=100 %). Los valores de la  $CI_{50}$  se determinaron a través de un ajuste de los parámetros. Los compuestos A1, A2, A3, A4 y A5 se caracterizan por una  $CI_{50}$  determinada en un ensayo de proliferación de células HeLa-MaTu-ADR (según se describió previamente) que es menor que 10 µM. La  $CI_{50}$  de los compuestos preferidos es aún menor que 2,0 µM. La  $CI_{50}$  de los compuestos más preferidos es aún menor que 500 nM. La  $CI_{50}$  de los compuestos más preferidos aún es menor aún que 250 nM. La  $CI_{50}$  de los compuestos de mayor preferencia es aún menor que 200 nM.

Los compuestos A1, A2, A3, A4 y A5 se caracterizan por los siguientes valores de  $CI_{50}$ , determinados en un ensayo de proliferación de células HeLa (según se describió previamente):

| Compuesto | Inhibición de la proliferación celular, línea de células HeLa $CI_{50}$ |
|-----------|---|
| A1        | < 400 nM  |

35

(continuación)

| Compuesto | Inhibición de la proliferación celular, línea de células HeLa Cl <sub>50</sub> |
|-----------|--|
| A2        | < 200 nM   |
| A3        | < 100 nM   |
| A4        | < 100 nM   |
| A5        | < 100 nM   |

### Ensayo con la Mps-1 quinasa

5 La quinasa humana Mps-1 fosforila un sustrato peptídico biotinilado. La detección del producto fosforilado se efectúa a través de una transferencia de energía de resonancia por fluorescencia con resolución temporal (TR-FRET), a partir de un anticuerpo anti-fosfo-serina/treonina marcado con europio, que hace de las veces de donante, y con estreptavidina marcada con alofcocianina entrecruzada (SA-XLent) como aceptor. Se evalúa la actividad de inhibición de la quinasa de los compuestos.

10 Se usó una quinasa Mps-1 recombinante humana completa, con una marca de GST en el extremo N (que se adquirió en Invitrogen, Karlsruhe, Alemania, cat. n.º PV4071). Como sustrato para la reacción de la quinasa, se usó un péptido biotinilado con la siguiente secuencia de aminoácidos: PWDPPDADITEILG (con el extremo C en forma de amida, que se adquirió en Biosynthan GmbH, Berlín).

15 Para el ensayo, se pipetearon 50 nl de una solución concentrada 100 veces del compuesto de prueba en DMSO en una placa de microtitulación de 384 cavidades de volumen bajo (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2 µl de una solución de Mps-1 en el amortiguador de ensayo [orto-vanadato de sodio 0,1 mM, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, DTT 2 mM, HEPES 25 mM, pH 7,7, 0,05 % de BSA, 0,001 % de Pluronic F-127] y se incubó la mezcla durante 15 minutos a 22 °C, con el propósito de permitir que tuviera lugar la unión preliminar entre los compuestos de prueba y Mps-1, antes de comenzar con la reacción de la quinasa. Luego se comenzó la reacción de la quinasa agregando 3 µl de una solución de tri-fosfato de adenosina (ATP 16,7 µM, la concentración final en el volumen del ensayo, 5 µl, fue de 10 µM) y el sustrato peptídico (1,67 µM, la concentración final en el volumen del ensayo, 5 µl, fue de 1 µM) en el amortiguador del ensayo. La mezcla se incubó durante un período de 60 minutos a 22 °C. La concentración de Mps-1 en el ensayo se ajustó en función de la actividad del lote de la enzima, y se la seleccionó de manera que fuera apropiada para mantener un intervalo lineal en el ensayo. Las concentraciones típicas de la enzima fueron de aproximadamente 1 nM (la concentración final en el volumen del ensayo, 5 µl). La reacción se detuvo agregando 3 µl de una solución de los reactivos de detección de HTRF (HEPES 100 mM, pH 7,4, 0,1 % de BSA, EDTA 40 mM, etreptavidina-XLent 140 nM [n.º 61GSTXLB, Fa. Cis Biointernational, Marcoule, Francia], así como un anticuerpo anti-fosfo(Ser/Thr) marcado con europio 1,5 nM [n.º AD0180, PerkinElmer LAS, Rodgau-Jügesheim, Alemania].

20 La mezcla resultante se incubó 1 h a 22 °C para permitir la unión del péptido fosforilado al anticuerpo anti-fosfo(Ser/Thr)-Europio. Posteriormente la cantidad de sustrato fosforilado se evaluó por medida de transferencia de energía de resonancia del anticuerpo marcado con europio anti-fosfo(Ser/Thr) al estreptavidina-XLent. Por lo tanto, se midieron las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm luego de la excitación a 350 nm en un lector Viewlux TR-FRET (PerkinElmer LAS, Rodgau-Jügesheim, Alemania). La "relación normalizada corregida por blanco" (una lectura específica de Viewlux, similar a la relación tradicional de las emisiones a 665 nm y a 622 nm, en las cuales se sustrae el blanco y la reacción cruzada con Eu-donante de la señal a 665 nm antes de que se calcule la relación) se tomó como la medida para la cantidad de sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción de enzima sin inhibidor = 0 % de inhibición, todos los demás componentes del ensayo pero sin enzima = 100 % de inhibición). Los compuestos de prueba se ensayaron en la misma placa para microtitulación a 10 concentraciones diferentes en el intervalo de entre 20 µM y 1 nM (20 µM, 6,7 µM, 2,2 µM, 0,74 µM, 0,25 µM, 82 nM, 27 nM, 9,2 nM, 3,1 nM y 1 nM, se prepararon series de dilución antes del ensayo con un nivel de soluciones madre concentradas 100 veces por diluciones seriales 1:3) por duplicado para cada concentración y se calcularon los valores de Cl<sub>50</sub> por un ajuste de 4 parámetros.

40 Los compuestos A1, A2, A3, A4 y A5 se caracterizan por los siguientes valores de Cl<sub>50</sub>, determinados en ensayos con Mps-1 quinasa (según se describió previamente):

| Compuesto | Inhibición de Mps-1, $CI_{50}$ en M (Ensayo con ATP 10 $\mu$ M) | Inhibición de Mps-1, $CI_{50}$ en M (Ensayo con ATP 2 mM) |
|-----------|---|---|
| A1        | < 1 nM  | 1,9 nM  |
| A2        | < 1 nM  | < 1 nM  |
| A3        | < 1 nM  | < 1 nM  |
| A4        | < 1 nM  | < 1 nM  |
| A5        | < 1 nM  | < 1 nM  |

#### Ensayo del punto de verificación del ensamblaje del huso

Con el ensayo del punto de verificación del ensamblaje del huso, puede asegurarse la segregación apropiada de los cromosomas durante la mitosis. Una vez que comienza la mitosis, los cromosomas comienzan a condensarse, lo que está acompañado por la fosforilación de la serina 10 en la histona H3. La desfosforilación de la serina 10 en la histona H3 comienza en la anafase y termina prácticamente en la telofase. Por consiguiente, la fosforilación de la serina 10 en la histona H3 puede utilizarse como marcador de las células en mitosis. El nocodazol es una sustancia que desestabiliza los microtúbulos. Por lo tanto, el nocodazol interfiere con la dinámica de los microtúbulos y moviliza el punto de verificación del ensamblaje del huso. En las células, la mitosis se interrumpe en la transición G2/M. Las células presentan la histona H3 fosforilada en la serina 10. La inhibición del punto de verificación del ensamblaje del huso con inhibidores de Mps-1 anula el bloqueo de la mitosis en presencia de nocodazol, por lo que las células completan la mitosis de manera prematura. Esta alteración se detecta a través de la disminución en las células que presentan la histona H3 fosforilada en la serina 10. Esta declinación se usa como marcador para determinar la capacidad de los compuestos de la presente invención de inducir una alteración en la mitosis.

Se sembraron células cultivadas de la línea de células de tumores cervicales humanos HeLa (ATCC CCL-2), en una densidad de 2500 células/cavidad, en una placa de 384 cavidades, en 20  $\mu$ l del medio de Dulbecco (sin rojo fenol o piruvato de sodio, con 1000 mg/ml de glucosa y piridoxina) con la adición de 1 % (v/v) de glutamina, 1 % (v/v) de penicilina, 1 % (v/v) de estreptomina y 10 % (v/v) de suero fetal bovino. Después de incubar durante la noche a 37 °C, a las células se les añadieron 10  $\mu$ l/cavidad de nocodazol, en una concentración final de 0,1  $\mu$ g/ml. Después de incubar durante 24 horas, el progreso del ciclo celular en estas células se detuvo en la fase G2/M. Se añadieron los compuestos de prueba solubilizados en dimetil sulfóxido (DMSO) en diversas concentraciones (0  $\mu$ M, así como en el intervalo de entre 0,005  $\mu$ M y 10  $\mu$ M; la concentración final del disolvente DMSO fue de 0,5 % (v/v)). Las células se incubaron durante 4 horas a 37 °C, en presencia de los compuestos de prueba. Posteriormente, las células se fijaron en paraformaldehído al 4 % (v/v) en solución salina amortiguada con fosfato (PBS), a 4 °C durante la noche, después de lo cual se las permeabilizó en Triton X<sup>TM</sup> 100 al 0,1 % (v/v) en PBS, a temperatura ambiente durante 20 minutos, y se las bloqueó en albúmina de suero bovino (BSA) al 0,5 % (v/v) en PBS, a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después de lavar con PBS, a las células se les añadieron 20  $\mu$ l/cavidad de la solución del anticuerpo (el clon de anti-fosfo-histona H3 3H10, FITC, Upstate, Cat n.º 16-222, en una dilución de 1:200). Luego se incubó durante 2 horas a temperatura ambiente. Seguidamente, las células se lavaron con PBS y se les añadieron 20  $\mu$ l/cavidad de la solución colorante HOECHST 33342 (5  $\mu$ g/ml), después de lo cual se las incubó durante 12 minutos a temperatura ambiente en la oscuridad. Las células se lavaron dos veces con PBS, luego se las cubrió con PBS y se las almacenó a 4 °C hasta analizarlas. Las imágenes se adquirieron con un lector de análisis de alto contenido Perkin Elmer OPERA<sup>TM</sup>. Las imágenes se analizaron con el software de análisis de imágenes MetaXpress<sup>TM</sup>, de Molecular Devices, usando el módulo de aplicación para el ciclo celular. En este ensayo, se midieron las marcas de HOECHST 33342 y de la histona H3 fosforilada en la serina 10. HOECHST 33342 marca el ADN y se usa para determinar la cantidad de células. La coloración de la histona H3 fosforilada en la serina 10 permite determinar la cantidad de células en mitosis. Mediante la inhibición de Mps-1, puede reducirse la cantidad de células en mitosis en presencia de nocodazol, lo que refleja un progreso inapropiado de la mitosis. Los datos en bruto del ensayo se sometieron a un análisis adicional con una regresión logística de cuatro parámetros, con el objeto de determinar el valor de la  $CI_{50}$  para cada compuesto evaluado.

#### Estabilidad en solución amortiguadora a pH 7,4

Se disuelven 0,3 mg del compuesto de prueba en 0,1 ml de dimetilsulfóxido y 0,4 ml de acetonitrilo. Para una disolución completa, el vial para HPLC se sonifica con la solución de muestra durante aproximadamente 20 segundos. A continuación, se añade 1,0 ml de la solución amortiguadora y la muestra se trata nuevamente en el baño ultrasónico.

Preparación de la solución amortiguadora:

Se llevan 90 g de cloruro de sodio, 13,61 g de fosfato ácido de potasio y 83,35 g de solución de hidróxido de sodio 1 M a 1 litro con agua Millipore y luego se diluyen 1:10.

Se analizan porciones de 10 µl de la solución de muestra por HPLC para determinar la cantidad del compuesto de prueba sobre un período de 24 horas a 37 °C. Para la cuantificación se usan las áreas pico como un porcentaje.

Procedimiento de HPLC:

5 Agilent 1100 con DAD (G1315B), bomba binaria (G1312A), dosificador automático (G1329A), horno de columna (G1316A), termostato (G1330B); columna: Kromasil 100 C-18, 250 mm x 4 mm, 5 µm; temperatura de columna: 37 °C; eluyente A: agua + 5 ml de ácido perclórico/litro, eluyente B: acetonitrilo.

*Gradiente:*

10 0 min A al 98 %, B al 2 % → 0-3,0 min A al 85 %, B al 15 % → 3,0-8,0 min A al 50 %, B al 50 % → 8,0-16,0 min A al 50 %, B al 50 % → 16,0-20,0 min A al 10 %, B al 90 % → 20,0-21,0 A al 10 %, B al 90 % → 21,0-24,0 min A al 98 %, B al 2 % → 24,0-25,0 min A al 98 %, B al 2 %; caudal: 1,5 ml/min; detección UV: 210 nm.

En la Tabla 2 se muestra la relación de las áreas pico (F) en diferentes puntos de tiempo con relación a las áreas pico del tiempo de partida para ejemplos representativos:

**Tabla 2:** Estabilidad en el amortiguador a pH 7,4

| Ejemplo n.º | % del compuesto de prueba después de 24 h<br>[F(t=24h)x100/F(t=0h)] |
|-------------|---|
| 1.1.        | 35,0 *)   |
| 1.2         | 0,0   |
| 1.4         | 0,0   |
| 1.5         | 0,0   |
| 1.7         | 0,0   |
| 1.8         | 0,0   |
| 2.1         | 0,0   |
| 2.2         | 0,0   |
| 2.3         | 16  |
| 2.4         | 48  |
| 3.1         | 0,0   |
| 3.2         | 0,0   |
| 3.3         | 0,0   |
| 3.4         | 0,0   |
| 3.6         | 0,0   |
| 3.7         | 0,0   |
| 4.1         | 23  |
| 4.1.1       | 21  |
| 5.1         | 21  |
| 5.2         | 48  |
| 5.3         | 11  |

(continuación)

| Ejemplo n.º                            | % del compuesto de prueba después de 24 h<br>[F(t=24h)x100/F(t=0h)] |
|--|---|
| 5.4                                    | 17  |
| 6.1.                                   | 0,0   |
| 6.3.                                   | 0,0   |
| 7.1                                    | 48  |
| *) medido para la sal de ácido fórmico |   |

**Estabilidad *in vitro* en plasma de rata y humana (detección por HPLC)**

5 Se disuelve 1 mg del compuesto de prueba en 1,25 ml de dimetilsulfóxido. A continuación se añaden 1,25 ml de agua. Se mezclan 0,5 ml de esta solución de muestra con 0,5 ml de plasma heparinizado y a una temperatura de 37 °C (plasma de rata Wistar o plasma humano). Inmediatamente se toma una primera muestra (10 µl) para su análisis por HPLC. En el período de hasta 4 h después de comenzar la incubación se toman alícuotas adicionales de 10 µl después de 30, 60, 90, 120 y 240 minutos y se determina la cantidad del compuesto de prueba.

**Procedimiento de HPLC:**

10 Agilent 1100 con DAD (G1315A), bomba binaria (G1312A), dosificador automático (G1329A), horno de columna (G1316A), termostato (G1330B); columna: Kromasil 100 C18, 250 mm x 4 mm, 5 µm; temperatura de columna: 45 °C; eluyente A: agua + 5 ml de ácido perclórico/litro, eluyente B: acetonitrilo.

**Gradiente:**

15 0 min A al 98 %, B al 2 % → 0-3,0 min A al 85 %, B al 15 % → 3,0-8,0 min A al 55 %, B al 45 % → 8,0-16,0 min A al 55 %, B al 45 % → 16,0-20,0 min A al 10 %, B al 90 % → 20,0-21,0 A al 10 %, B al 90 % → 21,0-24,0 min A al 98 %, B al 2 % → 24,0-25,0 min A al 98 %, B al 2 %; caudal: 1,5 ml/min; detección UV: 222 nm.

La relación de las áreas pico (F) en los respectivos puntos de tiempo con relación a las áreas pico del tiempo de partida es indicativa del compuesto parental remanente, que por ende indica la estabilidad bajo las condiciones experimentales descritas.

**Tabla 3: Estabilidad *in vitro* en plasma de rata**

| Ejemplo n.º | % del compuesto de prueba después de 4 h<br>[F(t=24h)x100/F(t=0h)] |
|-------------|--|
| 1.2         | 0,0  |
| 1.3         | 0,0  |
| 1.4         | 14   |
| 1.5         | 0,0  |
| 1.6         | 0,0  |
| 1.7         | 36   |
| 1.8         | 3  |
| 2.1         | 0,0  |
| 2.2         | 5  |
| 2.3         | 37   |
| 2.4         | 45   |

(continuación)

| Ejemplo n.º | % del compuesto de prueba después de 4 h [F(t=24h)x100/F(t=0h)] |
|-------------|---|
| 3.1         | 0,0   |
| 3.2         | 0,0   |
| 3.3         | 22  |
| 3.4         | 29  |
| 3.5         | 19  |
| 4.1         | 12  |
| 4.1.1       | 32  |
| 5.1         | 19  |
| 5.2         | 44  |
| 5.3         | 45  |
| 5.4         | 44  |
| 5.5         | 33  |
| 6.1.        | 4   |
| 6.2.        | 6   |
| 6.3.        | 0,0   |
| 7.1         | 80  |
| 8.1         | 57  |

**Determinación de la estabilidad metabólica *in vitro***

(incluyendo los cálculos de depuración sanguínea hepática (CL) *in vivo* y de la biodisponibilidad oral máxima (F<sub>máx</sub>))

5 La estabilidad metabólica de los compuestos de prueba *in vitro* se determinó por incubación de los mismos a 1 µM con una suspensión de microsomas de hígado en solución amortiguadora de fosfato 100 mM, pH 7,4 (NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> x H<sub>2</sub>O + Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> x 2H<sub>2</sub>O) a una concentración de proteínas de 0,5 mg/ml y a 37° C. La reacción se activó por adición de una mezcla de co-factores que contiene 1,2 mg de NADP, 3 UI de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, 14,6 mg de glucosa-6-fosfato y 4,9 mg de MgCl<sub>2</sub> en solución amortiguadora de fosfato, pH 7,4. El disolvente orgánico en las incubaciones se limitó a <0,2 % de dimetilsulfóxido (DMSO) y <1 % de metanol. Durante la incubación, las

10 suspensiones microsómicas eran agitadas de manera continua y se tomaron alícuotas a los 2, 8, 16, 30, 45 y 60 min, a las cuales se añadieron inmediatamente volúmenes iguales de metanol frío. Las muestras se congelaron a -20 °C durante la noche, a continuación se centrifugaron durante 15 minutos a 3000 rpm y el sobrenadante se analizó con un sistema de HPLC Agilent 1200 con detección CLEM/EM.

15 La vida media de un compuesto de prueba se determinó a partir del gráfico de concentración-tiempo. Los valores de depuración intrínseca se calcularon a partir de la vida media. Los valores de depuración sanguínea hepática (CL) *in vivo* y de biodisponibilidad oral máxima (F<sub>máx</sub>) junto con los parámetros adicionales de flujo sanguíneo de hígado, peso específico de hígado y contenido de proteínas microsómicas se calcularon para las diferentes especies. Se usaron los siguientes valores para los parámetros: Flujo sanguíneo de hígado: 1,3 l/h/kg (humano), 2,1 l/h/kg (perro), 4,2 l/h/kg (rata); peso específico de hígado: 21 g/kg (humano), 39 g/kg (perro), 32 g/kg (rata); contenido de

20 proteínas microsómicas: 40 mg/g.

Con el ensayo descrito solamente se refleja el metabolismo de microsomas de fase I, por ejemplo típicamente las reacciones oxidorreductoras por las enzimas de citocromo P450 y flavin monooxigenasas (FMO) y las reacciones hidrolíticas por esterasas (ésteres y amidas).

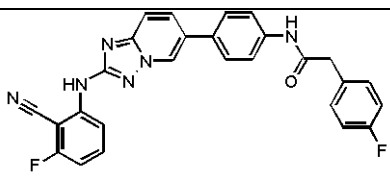
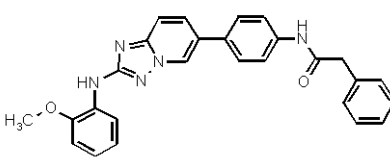
Los compuestos A1, A2, A3 y A4 se caracterizan por los valores de biodisponibilidad oral máxima ( $F_{m\acute{a}x}$ ) en rata, perro y humanos (determinados por medio de los microsomas de hígado según se describió previamente) que se muestran en la siguiente tabla:

| Compuesto | Microsomas de hígado de rata; $F_{m\acute{a}x}$ [%] | Microsomas de hígado humano; $F_{m\acute{a}x}$ [%] | Microsomas de hígado de perro; $F_{m\acute{a}x}$ [%] |
|-----------|---|--|--|
| A1        | 92  | 92   | 64   |
| A2        | 93  | > 95   | 55   |
| A3        | 83  | > 95   | 86   |
| A4        | 74  | 62   | 75   |
| A5        | 89  | 69   | 57   |

5 Sorprendentemente se encontró que los compuestos A1, A2, A3, A4 y A5 presentan propiedades superiores ante los compuestos del estado de la técnica.

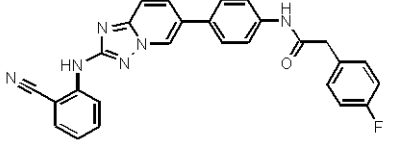
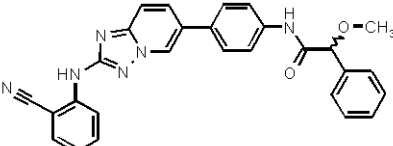
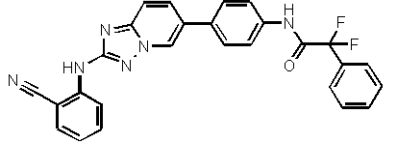
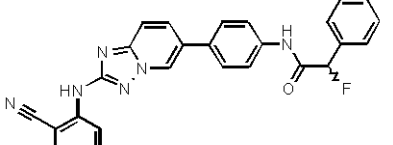
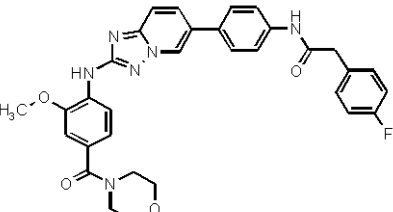
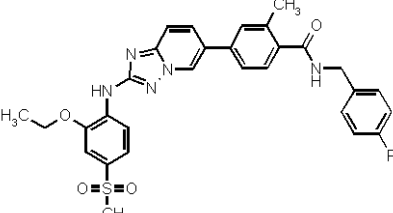
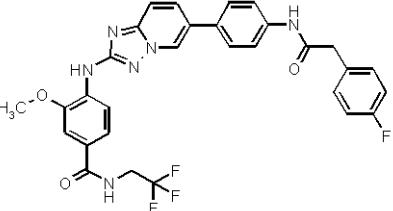
Los compuestos A1, A2, A3, A4 y A5 se caracterizan por presentar los siguientes atributos:

- La  $Cl_{50}$  determinada en un ensayo de Mps-1 quinasa con una concentración de ATP 10  $\mu$ M (según se describió previamente) es menor o igual a 1 nM.
- 10 - La  $Cl_{50}$  determinada en un ensayo de Mps-1 quinasa con una concentración de ATP 2 mM (según se describió previamente) es menor que 2 nM.
- La biodisponibilidad oral máxima ( $F_{m\acute{a}x}$ ) en rata (determinada por medio de los microsomas de hígado de rata según se describió previamente) es mayor que un 70 %.
- La biodisponibilidad oral máxima ( $F_{m\acute{a}x}$ ) en perro (determinada por medio de los microsomas de hígado de perro según se describió previamente) es mayor que un 50 %.
- 15 - La biodisponibilidad oral máxima ( $F_{m\acute{a}x}$ ) en humanos (determinada por medio de los microsomas de hígado humanos según se describió previamente) es mayor que un 60 %.
- La  $Cl_{50}$  determinada en un ensayo de proliferación de células HeLa (según se describió previamente) es menor que 400 nM.
- 20 En la siguiente tabla se demuestra la superioridad de los compuestos A1, A2, A3, A4 y A5 a modo comparativo con los compuestos de la técnica anterior, así como con los compuestos que son estructuralmente similares a dichos compuestos.

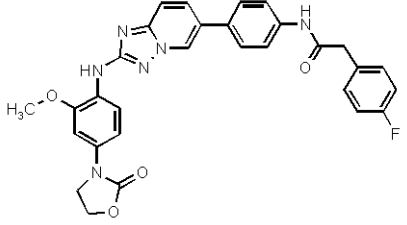
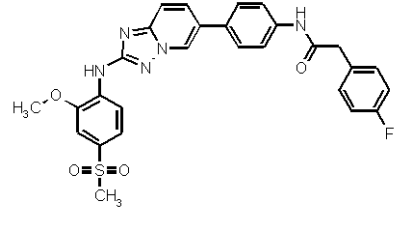
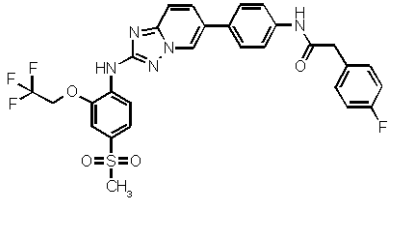
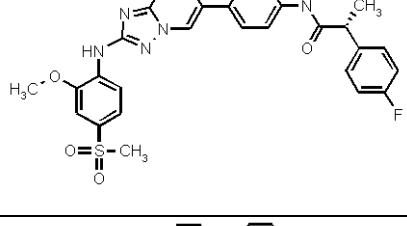
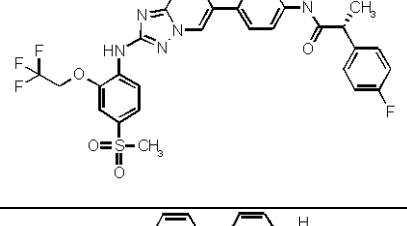
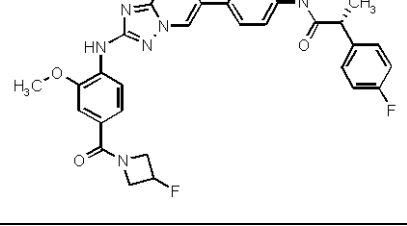
| Fórmula   | Especificación del ejemplo                                | Microsomas de hígado de rata; $F_{m\acute{a}x}$ [%] | Microsomas de hígado de perro; $F_{m\acute{a}x}$ [%] |
|---|---|---|--|
|  | ejemplo comparativo                                       |   | 15   |
|  | ejemplo comparativo<br><i>desvelado en WO 2011/063908</i> | 40  |  |



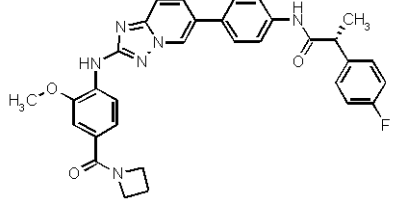
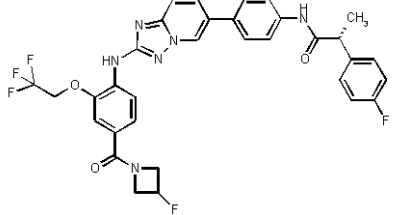
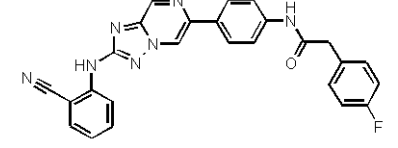
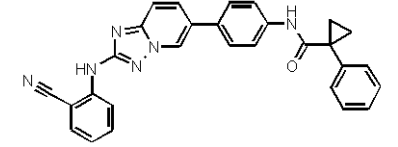
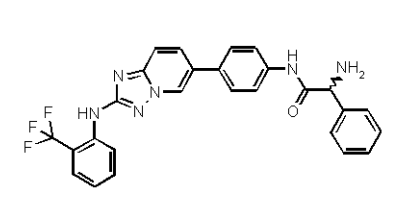
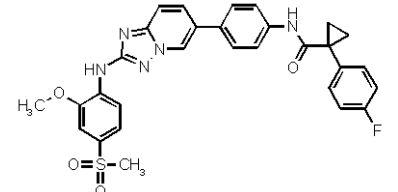
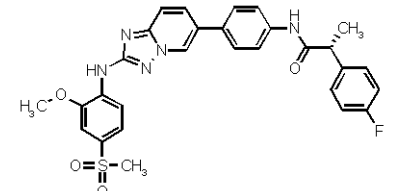
(continuación)

| Fórmula   | Especificación del ejemplo                               | Microsomas de hígado de rata; F <sub>máx</sub> [%] | Microsomas de hígado de perro; F <sub>máx</sub> [%] |
|---|--|--|---|
|    | ejemplo comparativo<br><i>desvelado en WO2011/063908</i> | 40   |   |
|    | ejemplo comparativo<br><i>desvelado en WO2011/063908</i> | 19   |   |
|    | ejemplo comparativo                                      | 27   |   |
|  | ejemplo comparativo                                      | 26   |   |
|  | ejemplo comparativo<br><i>desvelado en WO2011/157688</i> | 48   |   |
|  | ejemplo comparativo                                      |  | 12  |
|  | ejemplo comparativo                                      |  | 40  |

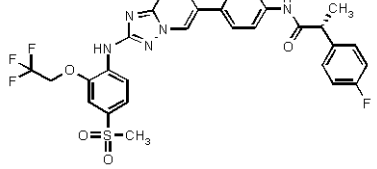
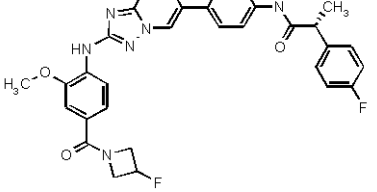
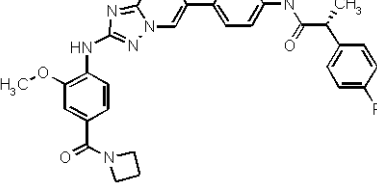
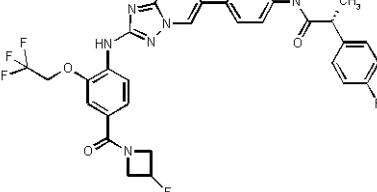
(continuación)

| Fórmula   | Especificación del ejemplo  | Microsomas de hígado de rata; F <sub>máx</sub> [%] | Microsomas de hígado de perro; F <sub>máx</sub> [%] |
|---|---|--|---|
|    | <p>ejemplo comparativo<br/><i>desvelado en</i><br/><i>WO2011/157688</i></p> |  | <p>17</p>   |
|    | <p>ejemplo comparativo<br/><i>desvelado en</i><br/><i>WO2012/143329</i></p> |  | <p>10</p>   |
|   | <p>ejemplo comparativo<br/><i>desvelado en</i><br/><i>WO2012/143329</i></p> |  | <p>25</p>   |
|  | <p>Compuesto A1</p>   | <p><b>92</b></p>                                   | <p>64</p>   |
|  | <p>Compuesto A2</p>   | <p><b>93</b></p>                                   | <p>55</p>   |
|  | <p>Compuesto A3</p>   | <p><b>83</b></p>                                   | <p>86</p>   |

(continuación)

| Fórmula   | Especificación del ejemplo                            | Microsomas de hígado de rata; F <sub>máx</sub> [%]           | Microsomas de hígado de perro; F <sub>máx</sub> [%]                             |
|---|---|--|---|
|    | Compuesto A4  | 74   | 75  |
|    | Compuesto A5  | 89   | 57  |
| Estructura  | Especificación del ejemplo                            | Inhibición de Mps-1, CI <sub>50</sub> (Ensayo con ATP 10 μM) | Inhibición de la proliferación celular, línea de células HeLa; CI <sub>50</sub> |
|  | ejemplo comparativo                                   |  | 1500 nM   |
|  | ejemplo comparativo                                   | 11 nM  | 1400 nM   |
|  | ejemplo comparativo <i>desvelado en WO2011/063908</i> | 13 nM  |   |
|  | ejemplo comparativo                                   | 15 nM  |   |
|  | Compuesto A1  | <b>&lt; 1 nM</b>   | <b>&lt; 400 nM</b>  |

(continuación)

| Estructura  | Especificación del ejemplo | Inhibición de Mps-1, $CI_{50}$ (Ensayo con ATP 10 $\mu$ M) | Inhibición de la proliferación celular, línea de células HeLa; $CI_{50}$ |
|---|----------------------------|--|--|
|    | Compuesto A2               | < 1 nM   | < 200 nM   |
|    | Compuesto A3               | < 1 nM   | < 100 nM   |
|   | Compuesto A4               | < 1 nM   | < 100 nM   |
|  | Compuesto A5               | < 1 nM   | < 100 nM   |

| Documento de la técnica anterior | Ejemplo n.º | Inhibición de Mps-1, $CI_{50}$ (Ensayo con ATP 10 $\mu$ M) | Inhibición de la proliferación celular, línea de células HeLa $CI_{50}$ |
|----------------------------------|-------------|--|---|
| WO 2011/064328 A1                | 11.001      | 20 nM  |   |
| WO 2011/064328 A1                | 11.002      | 21 nM  |   |
| WO 2011/064328 A1                | 11.005      | 27 nM  |   |
| WO 2011/064328 A1                | 11.006      | 28 nM  |   |
| WO 2011/064328 A1                | 11.007      | 66 nM  |   |
| WO 2011/064328 A1                | 11.018      | 58 nM  |   |
| WO 2011/064328 A1                | 11.028      |  | 1100 nM   |
| WO 2011/064328 A1                | 11.029      |  | 630 nM  |
| WO 2011/064328 A1                | 11.030      | 16 nM  |   |
| WO 2011/064328 A1                | 11.031      | 18 nM  |   |

(continuación)

| Documento de la técnica anterior | Ejemplo n.º | Inhibición de Mps-1, CI <sub>50</sub><br>(Ensayo con ATP 10 µM) | Inhibición de la proliferación celular, línea de células HeLa CI <sub>50</sub> |
|----------------------------------|-------------|---|--|
| WO 2011/064328 A1                | 11.032      | 20 nM   |  |
| WO 2011/064328 A1                | 11.033      | 23 nM   |  |
| WO 2011/064328 A1                | 11.037      |   | 1100 nM  |
| WO 2011/064328 A1                | 11.042      | 53 nM   |  |
| WO 2011/064328 A1                | 11.043      | 60 nM   |  |
| WO 2011/064328 A1                | 11.076      |   | 730 nM   |
| WO 2011/064328 A1                | 11.077      | 16 nM   |  |
| WO 2011/064328 A1                | 11.078      | 23 nM   |  |
| WO 2011/064328 A1                | 11.079      | 24 nM   |  |
| WO 2011/064328 A1                | 11.080      | 25 nM   |  |
| WO 2011/064328 A1                | 11.081      | 28 nM   |  |
| WO 2011/064328 A1                | 11.083      | 32 nM   |  |
| WO 2011/064328 A1                | 11.084      | 40 nM   |  |
| WO 2011/064328 A1                | 11.085      |   | 1800 nM  |
| WO 2011/064328 A1                | 11.086      |   | 2200 nM  |
| WO 2011/064328 A1                | 11.087      |   | 870 nM   |
| WO 2011/064328 A1                | 11.088      | 15 nM   |  |
| WO 2011/064328 A1                | 11.089      | 25 nM   |  |
| WO 2011/064328 A1                | 11.091      |   | 1300 nM  |
| WO 2011/064328 A1                | 11.092      |   | 820 nM   |
| WO 2011/064328 A1                | 11.093      |   | 2400 nM  |
| WO 2011/064328 A1                | 11.094      |   | 1400 nM  |
| WO 2011/064328 A1                | 11.095      |   | 2000 nM  |
| WO 2011/064328 A1                | 11.096      |   | 1900 nM  |

| Documento de la técnica anterior | Ejemplo n.º | Inhibición de la proliferación celular, línea de células HeLa; CI <sub>50</sub> | Microsomas de hígado de rata; F <sub>máx</sub> [%] |
|----------------------------------|-------------|---|--|
| WO 2011/063908 A1                | 3,3         | 1500 nM   |  |
| WO 2011/063908 A1                | 3,4         | 1300 nM   |  |
| WO 2011/063908 A1                | 3,5         |   | 27   |

(continuación)

| Documento de la técnica anterior | Ejemplo n.º | Inhibición de la proliferación celular, línea de células HeLa; $CI_{50}$ | Microsomas de hígado de rata; $F_{máx}$ [%] |
|----------------------------------|-------------|--|---|
| WO 2011/063908 A1                | 3,6         |  | 40  |
| WO 2011/063908 A1                | 3,9         |  | 21  |
| WO 2011/063908 A1                | 3,10        | 930 nM   |   |
| WO 2011/063908 A1                | 3,11        |  | 25  |
| WO 2011/063908 A1                | 4,1         |  | 40  |
| WO 2011/063908 A1                | 7,1         |  | 29  |

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Bayer Pharma Aktiengesellschaft

5 <120> Derivados de profármaco de triazolpiridinas sustituidas

<160> 1

<170> BiSSAP 1.2

<210> 1

<211> 14

10 <212> PRT

<213> Desconocida

<220>

<223> péptido biotilado de las secuencial de aminoácidos PWDPPDADITEILG

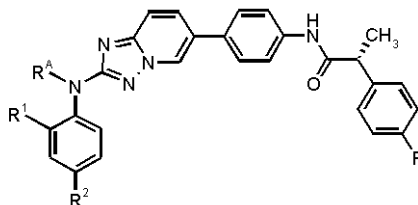
<400> 1

Pro Trp Asp Pro Asp Asp Ala Asp Ile Thr Glu Ile Leu Gly  
 1 5 10

15

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I):



( I )

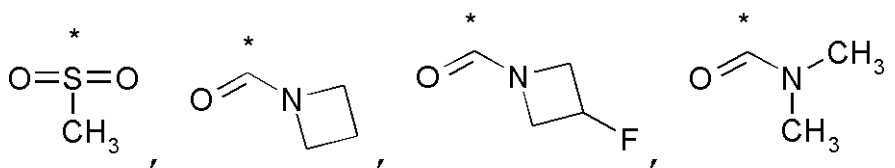
5 en la que:

R<sup>A</sup> representa un grupo seleccionado entre:

- 10
- C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-N(H)R<sup>3</sup>,
  - C(=O)-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>,
  - C(=O)-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(H)R<sup>3</sup>,
  - C(=O)-O-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-O-P(=O)(OH)<sub>2</sub>,
  - C(=O)-O-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-O-C(=O)-R<sup>8</sup>,
  - C(=O)-O-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-O-C(=O)-CH(R<sup>6</sup>)-NH-C(=O)-R<sup>9</sup>;

R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado entre metoxi- y 2,2,2-trifluoroetoxi;

R<sup>2</sup> representa un grupo seleccionado entre:



en la que "\*" indica el punto de unión al anillo fenilo al que se une R<sup>2</sup>;

R<sup>3</sup> representa un grupo seleccionado entre:

- 20
- alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>,
  - heterocicloalquilo de entre 4 y 7 miembros;
  - estando dicho grupo opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un grupo seleccionado entre:

-OH, -NH<sub>2</sub>, -N(H)R<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)R<sup>11</sup>, -O-P(=O)(OH)<sub>2</sub>;

25 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, en forma independiente entre sí, representan un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

o

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos, forman un anillo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>6</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

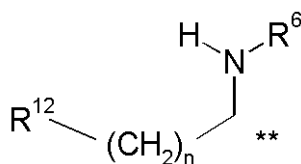
R<sup>7</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo -C(=O)R<sup>9</sup>;

R<sup>8</sup> representa un grupo seleccionado entre:

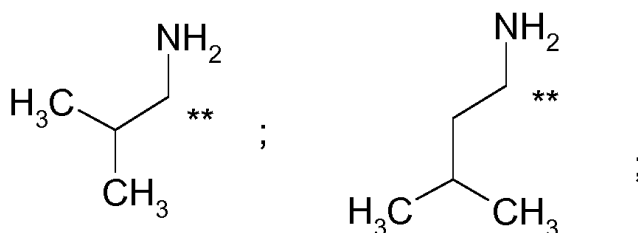
- 30
- alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>,
  - heterocicloalquilo de entre 4 y 7 miembros;
  - estando dicho grupo opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un grupo seleccionado entre:

-OH, -NH<sub>2</sub>, -N(H)R<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)R<sup>11</sup>, -O-P(=O)(OH)<sub>2</sub>;

35 R<sup>9</sup> representa un grupo



o R<sup>9</sup> representa un grupo seleccionado entre:



en la que "\*" indica el punto de unión al grupo carbonilo al que se une R<sup>9</sup>;

5 R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup>, en forma independiente entre sí, representan un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, o

R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de entre 4 y 7 miembros;

10 R<sup>12</sup> representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, -OH, -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -NH-C(=NH)-NH<sub>2</sub>; n es el número entero 0, 1, 2, 3 o 4;

o un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, o una mezcla del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

R<sup>A</sup> representa un grupo seleccionado entre:

15 -C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-N(H)R<sup>3</sup>,  
-C(=O)-O-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-O-C(=O)-R<sup>8</sup>,  
-C(=O)-O-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-O-C(=O)-CH(R<sup>6</sup>)-NH-C(=O)-R<sup>9</sup>.

o un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, o una mezcla del mismo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

R<sup>A</sup> representa un grupo:

20 -C(=O)-O-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-O-C(=O)-R<sup>8</sup>,

o un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, o una mezcla del mismo.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2 o 3, en el que:

R<sup>1</sup> representa un grupo metoxi-,

o un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, o una mezcla del mismo.

25 5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que:

R<sup>2</sup> representa un grupo -S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,

o un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, o una mezcla del mismo.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que:

R<sup>3</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

30 o un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, o una mezcla del mismo.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que:

R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, y

R<sup>5</sup> representa un átomo de hidrógeno,



o un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, o una mezcla del mismo.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que:

R<sup>6</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,

o un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, o una mezcla del mismo.

5 9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que:

R<sup>8</sup> representa un grupo seleccionado entre:

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, sustituido una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un grupo seleccionado entre: -NH<sub>2</sub>, -N(H)R<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)R<sup>11</sup>,

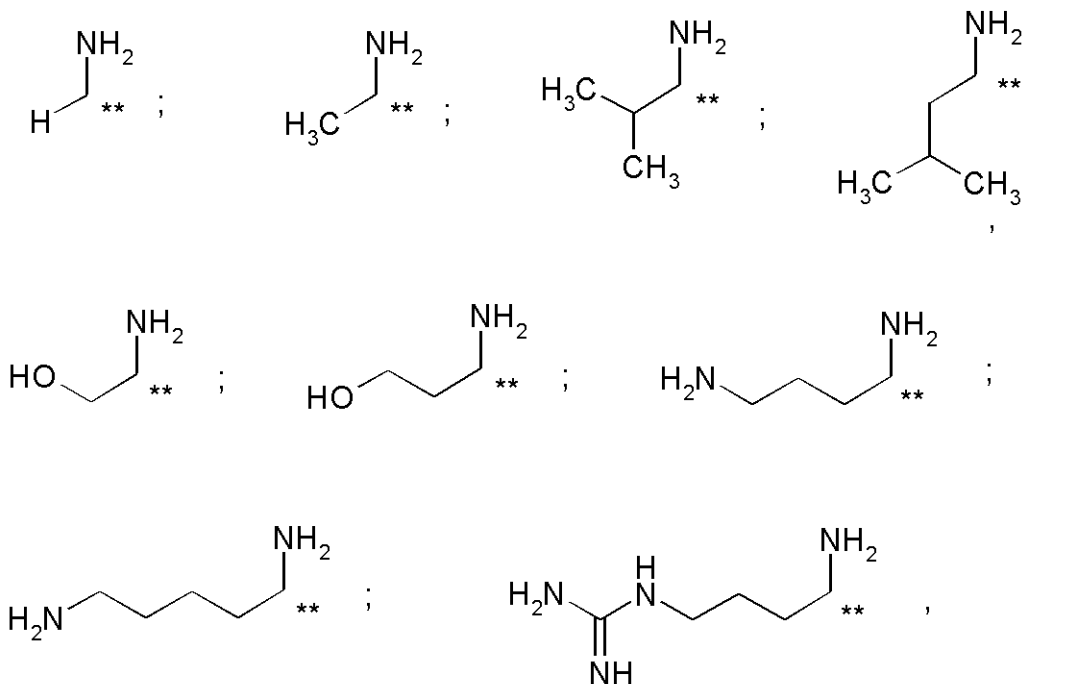
10 heterocicloalquilo de entre 4 y 7 miembros, opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un grupo seleccionado entre:

-NH<sub>2</sub>, -N(H)R<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)R<sup>11</sup>,

o un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, o una mezcla del mismo.

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que:

R<sup>9</sup> representa un grupo seleccionado entre:



15

en la que "\*" indica el punto de unión al grupo carbonilo al que se une R<sup>9</sup>,

o un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, o una mezcla del mismo.

11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que:

20 R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup>, en forma independiente entre sí, representan un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

o un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, o una mezcla del mismo.

12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que:

R<sup>12</sup> representa un grupo -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>,

o un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, o una mezcla del mismo.

25 13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona entre el grupo que consiste en:

trifluoroacetato de piperidin-4-carboxilato trifluoroacetato de ([6-(4-((2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil)amino)fenil][1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il][2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]carbamoil]oxi)metilo,  
 clorhidrato de L-valinato de ([6-(4-((2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil)amino)fenil][1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il][2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]carbamoil]oxi)metilo,  
 5 clorhidrato de L-leucinato de ([6-(4-((2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil)amino)fenil][1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il][2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]carbamoil]oxi)metilo,  
 clorhidrato de N-metil-L-valinato de ([6-(4-((2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil)amino)fenil][1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il][2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]carbamoil]oxi)metilo,  
 clorhidrato de 3-metil-L-valinato de ([6-(4-((2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil)amino)fenil][1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il][2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]carbamoil]oxi)metilo,  
 10 [6-(4-((2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil)amino)fenil][1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il][2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]carbamoil]oxi)metilo,  
 clorhidrato de 3-metil-L-isovalinato de ([6-(4-((2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil)amino)fenil][1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il][2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]carbamoil]oxi)metilo,  
 15 trifluoroacetato de 3-amino-2,2-dimetilpropanoato de ([6-(4-((2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil)amino)fenil][1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il][2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]carbamoil]oxi)metilo,  
 diclorhidrato de L-lisil-L-valinato de ([6-(4-((2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil)amino)fenil][1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il][2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]carbamoil]oxi)metilo,  
 20 diclorhidrato de L-lisil-L-valinato de (1RS)-1-([6-(4-((2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil)amino)fenil][1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il][2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]carbamoil]oxi)etilo (mezcla de 2 epímeros),  
 clorhidrato de L-valil-L-valinato de ([6-(4-((2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil)amino)fenil][1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il][2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]carbamoil]oxi)metilo,  
 clorhidrato de L-valil-L-valinato de (1RS)-1-([6-(4-((2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil)amino)fenil][1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il][2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]carbamoil]oxi)etilo (mezcla de 2 epímeros),  
 25 clorhidrato de L-valinato de (1RS)-1-([6-(4-((2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil)amino)fenil][1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il][2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]carbamoil]oxi)etilo (mezcla de 2 epímeros),  
 clorhidrato de 3-metil-L-valinato (1RS)-1-([6-(4-((2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil)amino)fenil][1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il][2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]carbamoil]oxi)etilo (mezcla de 2 epímeros),  
 30 clorhidrato de -3-metil-L-valinato (1R o 1S)-1-([6-(4-((2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil)amino)fenil][1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il][2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]carbamoil]oxi)etilo (estereoisómero individual A),  
 clorhidrato de -3-metil-L-valinato de (1S o 1R)-1-([6-(4-((2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil)amino)fenil][1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il][2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]carbamoil]oxi)etilo (estereoisómero individual B),  
 clorhidrato de (1RS)-1-([6-(4-((2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil)amino)fenil][1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il][2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]carbamoil]oxi)etil-L-iso-leucinato (mezcla de 2 epímeros),  
 35 clorhidrato de (1S o 1R)-1-([6-(4-((2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil)amino)fenil][1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il][2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]carbamoil]oxi)etil-L-iso-leucinato (estereoisómero individual B),  
 clorhidrato de (1R o 1S)-1-([6-(4-((2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil)amino)fenil][1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il][2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]carbamoil]oxi)etil-L-iso-leucinato (estereoisómero individual A),  
 40 trifluoroacetato de N-[6-(4-((2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil)amino)fenil][1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il]-N-[2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]-4-(metilamino)butanamida,  
 clorhidrato de N-[6-(4-((2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil)amino)fenil][1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il]-N-[2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]-4-(metilamino)butanamida,  
 clorhidrato de 3-metil-L-valinato de (1RS)-1-([6-(4-((2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil)amino)fenil][1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il][2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]carbamoil]oxi)-2-metilpropilo (mezcla de 2 epímeros),  
 45 clorhidrato de (1R o S)-1-([6-(4-((2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil)amino)fenil][1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il][2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]carbamoil]oxi)-2-metilpropil-L-valinato (estereoisómero individual A),  
 clorhidrato de (1S o R)-1-([6-(4-((2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil)amino)fenil][1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il][2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]carbamoil]oxi)-2-metilpropil-L-valinato (estereoisómero individual B),  
 clorhidrato de (1RS)-1-([6-(4-((2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil)amino)fenil][1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il][2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]carbamoil]oxi)-2-metilpropil-L-valinato (mezcla de 2 epímeros),  
 50 clorhidrato de (1RS)-1-([6-(4-((2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil)amino)fenil][1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il][2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]carbamoil]oxi)-2-metilpropil-2-metilalaninato (mezcla de 2 epímeros),  
 clorhidrato de 3-metil-L-valinato de ([6-(4-((2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil)amino)fenil][1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il][4-(metilsulfonil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]carbamoil]oxi)metilo,  
 55 clorhidrato de L-valinato de ([6-(4-((2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil)amino)fenil][1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il][4-(metilsulfonil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]carbamoil]oxi)metilo,  
 clorhidrato de 3-metil-L-valinato de ([4-([3-fluoroazetidín-1-il]carbonil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil][6-(4-((2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil)amino)fenil][1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il]carbamoil]oxi)metilo,  
 clorhidrato de [6-(4-((2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil)amino)fenil][1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-2-il][2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]carbamoil]oxi)metilo,  
 60 trifluoroacetato de (2R)-2-(4-fluorofenil)-N-[4-(2-([2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil](N-metilglicil)amino)[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-6-il)fenil]propanamida;

o un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal del mismo o una mezcla del mismo.

14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una mezcla del mismo, para su uso en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad.
- 5 15. Una composición farmacéutica que comprende de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una mezcla del mismo, y un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10 16. El compuesto para sus uso de acuerdo con la reivindicación 14, en la que dicha enfermedad es una enfermedad relacionada con un crecimiento, una proliferación y/o una supervivencia celular descontrolada, con una respuesta inmune celular inapropiada o con una respuesta inflamatoria celular inapropiada, particularmente donde la enfermedad relacionada con un crecimiento, una proliferación y/o una supervivencia celular descontrolada, con una respuesta inmune celular inapropiada o con una respuesta inflamatoria celular inapropiada está mediada por Mps-1, más particularmente donde la enfermedad relacionada con un crecimiento, una proliferación y/o una supervivencia celular descontrolada, con una respuesta inmune celular inapropiada o con una respuesta inflamatoria celular inapropiada es un tumor hematológico, un tumor sólido y/o sus metástasis, por ejemplo, las leucemias y el síndrome mielodisplásico, los linfomas malignos, los tumores de la cabeza y el cuello, incluyendo los tumores cerebrales y las metástasis cerebrales, los tumores del tórax, incluyendo los tumores de las células pulmonares no pequeñas y de las células pulmonares pequeñas, los tumores gastrointestinales, los tumores endocrinos, los tumores mamarios y otros tumores ginecológicos, los tumores del tracto urinario, incluyendo los tumores renales, vesicales y prostáticos, los tumores en la piel y los sarcomas y/o sus metástasis.
- 15