

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 626 989**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61K 31/437** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.06.2014 PCT/EP2014/061410**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.12.2014 WO14195274**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.06.2014 E 14727534 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.03.2017 EP 3004092**

54 Título: **Triazolopiridinas sustituidas**

30 Prioridad:

**07.06.2013 EP 13171039**

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, DE**

72 Inventor/es:

**SCHIROK, HARTMUT;  
SCHULZE, VOLKER;  
KOSEMUND, DIRK;  
BRIEM, HANS;  
BADER, BENJAMIN;  
BÖMER, ULF;  
WENGMER, ANTJE, MARGRET;  
SIEMEISTER, GERHARD y  
LIENAU, PHILIP**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 626 989 T3

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

## DESCRIPCIÓN

## Triazolopiridinas sustituidas

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

**Antecedentes de la invención**

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

Existen abundantes pruebas que relacionan una función reducida pero incompleta del punto de control mitótico con aneuploidía y tumorigénesis [Weaver BA y Cleveland DW, Cancer Research, 2007, 67, 10103-5; King RW, Biochimica et Biophysica Acta, 2008, 1786, 4-14]. Por el contrario, se ha reconocido que la inhibición completa del punto de control mitótico da como resultado una falta de segregación grave del cromosoma e inducción de la apoptosis en células tumorales [Kops GJ 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].

Por lo tanto, la abolición del punto de control mitótico a través de la inhibición farmacológica de Mps-1 cinasa u otros componentes del punto de control mitótico representa un nuevo enfoque para el tratamiento de trastornos proliferativos, incluyendo tumores sólidos tales como carcinomas y sarcomas y leucemias y neoplasias linfoides u otros trastornos asociados con la proliferación celular descontrolada.

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

El documento WO 2009/024824 A1 desvela 2-anilino-purina-8-onas como inhibidores de Mps-1 para el tratamiento de trastornos proliferativos. El documento WO 2010/124826 A1 desvela compuestos de imidazoquinolina sustituida como inhibidores de Mps-1 cinasa. El documento WO 2011/026579 A1 desvela aminoquinolinas sustituidas como inhibidores de Mps-1.

Los compuestos de triazolopiridina sustituida se han desvelado para el tratamiento o profilaxis de diferentes enfermedades:

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

El documento WO 2009/047514 A1 (Cancer Research Technology Limited) se refiere a compuestos de [1,2,4]-triazolo-[1,5-*c*]-piridina y [1,2,4]-triazolo-[1,5-*c*]-pirimidina que inhiben la función de la tirosina cinasa del receptor AXL, y al tratamiento de enfermedades y afecciones que están mediadas por la tirosina cinasa del receptor AXL, que mejoran por la inhibición de la función de la tirosina cinasa del receptor AXL, etc., incluyendo afecciones proliferativas, tal como cáncer, etc. Dichos compuestos se ilustran como poseedores de un sustituyente en la posición 5 y un sustituyente en la posición 2.

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

5 El documento WO 2009/027283 A1 desvela compuestos de triazolopiridina y su uso como inhibidores de ASK (cinasa de regulación de la señal de apoptosis) para el tratamiento de enfermedades autoinmunes y enfermedades neurodegenerativas.

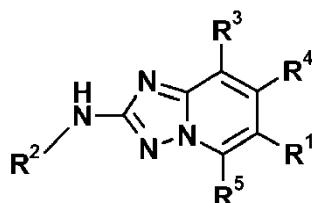
El documento WO 2010/092041 A1 (Fovea Pharmaceuticals SA) se refiere a [1,2,4]-triazolo-[1,5- $\alpha$ ]-piridinas, que se dice que son útiles como inhibidores de cinasa selectivos, a procedimientos para producir dichos compuestos y procedimientos para tratar o mejorar un trastorno mediado por cinasa. Dichos derivados de triazol se ilustran como poseedores de un sustituyente 2-cloro-5-hidroxifenilo en la posición 6 de la [1,2,4]-triazolo-[1,5- $\alpha$ ]-piridina.

10 Los documentos WO 2011/064328 A1, WO 2011/063907 A1, WO 2011/063908 A1, WO 2012/143329 A1 y WO 2013/087579 A1 se refieren a [1,2,4]-triazolo-[1,5- $\alpha$ ]-piridinas y su uso para la inhibición de Mps-1 cinasa.

15 Sin embargo, el estado de la técnica descrita anteriormente no desvela específicamente los compuestos de triazolopiridina sustituida de fórmula general (I) de la presente invención, o un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos, como se describe y se define en el presente documento, y según se denomina en lo sucesivo en el presente documento como "compuestos de la presente invención", o su actividad farmacológica.

### Sumario de la invención

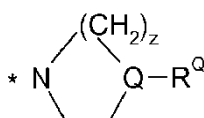
La presente invención incluye compuestos de fórmula general (I):



(I)

20 en la que:

R<sup>1</sup> representa un



grupo;

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

25 Q representa CH o N; con la condición de que Q represente CH si R<sup>Q</sup> representa -N(H)C(=O)R<sup>6</sup>, -N(H)C(=O)N(H)R<sup>6</sup> o -N(H)C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>;

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

-N(H)C(=O)R<sup>6</sup>, -N(H)C(=O)N(H)R<sup>6</sup>, -N(H)C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -C(=O)N(H)R<sup>6</sup>, -C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>;

30 R<sup>2</sup> representa un grupo fenil- o piridil- que está sustituido una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup>;

R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno;

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

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

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

35 halo-, hidroxi-, ciano-, nitro-, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, hidroxi-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, R<sup>8</sup>-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, R<sup>8</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CHOH)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, R<sup>8</sup>-(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, R<sup>8</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CHOH)(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O-, R<sup>8</sup>-(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, R<sup>8</sup>-(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-, -O-

$(\text{CH}_2)_n\text{-C(=O)NR}^8\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8\text{-O-}$ ,  $\text{-C(=O)R}^8$ ,  $\text{-C(=O)O-R}^8$ ,  $\text{-OC(=O)-R}^8$ ,  $\text{-N(H)C(=O)R}^8$ ,  $\text{-N(R}^7\text{)C(=O)R}^8$ ,  $\text{-N(H)C(=O)NR}^8\text{R}^7$ ,  $\text{-N(R}^7\text{)C(=O)NR}^8\text{R}^7$ ,  $\text{-NR}^8\text{R}^7$ ,  $\text{-NR}^7\text{R}^7$ ,  $\text{-C(=O)N(H)R}^8$ ,  $\text{-C(=O)NR}^8\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8\text{-S-}$ ,  $\text{R}^8\text{-S(=O)-}$ ,  $\text{R}^8\text{-S(=O)}_2\text{-}$ ,  $\text{-N(H)S(=O)R}^8$ ,  $\text{-N(R}^7\text{)S(=O)R}^8$ ,  $\text{-S(=O)N(H)R}^8$ ,  $\text{-S(=O)NR}^8\text{R}^7$ ,  $\text{-N(H)S(=O)}_2\text{R}^8$ ,  $\text{-N(R}^7\text{)S(=O)}_2\text{R}^8$ ,  $\text{-S(=O)}_2\text{N(H)R}^8$ ,  $\text{-S(=O)}_2\text{NR}^8\text{R}^7$ ,  $\text{-S(=O)(=NR}^8\text{)R}^7$ ,  $\text{-S(=O)(=NR}^7\text{)R}^8$ ,  $\text{-N=S(=O)(R}^8\text{)R}^7$ ;

5  $\text{R}^{5b}$  representa un grupo seleccionado entre:

halo-, hidroxil-, ciano-, nitro-, alquil  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-}$ , halo-alquil  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-}$ , alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-}$ , halo-alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-}$ , hidroxil-alquil  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-}$ , alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-}$ alquil  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-}$ , halo-alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-}$ alquil  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-}$ ,  $\text{R}^8\text{-(alquil } \text{C}_1\text{-C}_6\text{-)}$ ,  $\text{R}^8\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{(CHOH)(CH}_2\text{)}_m\text{-}$ ,  $\text{R}^8\text{-(alcoxi } \text{C}_1\text{-C}_6\text{-)}$ ,  $\text{R}^8\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{(CHOH)(CH}_2\text{)}_p\text{-O-}$ ,  $\text{R}^8\text{-(alcoxi } \text{C}_1\text{-C}_6\text{-alquil } \text{C}_1\text{-C}_6\text{-)}$ ,  $\text{R}^8\text{-(alcoxi } \text{C}_1\text{-C}_6\text{-alquil } \text{C}_1\text{-C}_6\text{-)O-}$ ,  $\text{-O-(CH}_2\text{)}_n\text{-C(=O)NR}^8\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8\text{-O-}$ ,  $\text{-C(=O)R}^8$ ,  $\text{-C(=O)O-R}^8$ ,  $\text{-OC(=O)-R}^8$ ,  $\text{-N(H)C(=O)R}^8$ ,  $\text{-N(R}^7\text{)C(=O)R}^8$ ,  $\text{-N(H)C(=O)NR}^8\text{R}^7$ ,  $\text{-N(R}^7\text{)C(=O)NR}^8\text{R}^7$ ,  $\text{-NR}^8\text{R}^7$ ,  $\text{-NR}^7\text{R}^7$ ,  $\text{-C(=O)N(H)R}^8$ ,  $\text{-C(=O)NR}^8\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8\text{-S-}$ ,  $\text{R}^8\text{-S(=O)-}$ ,  $\text{R}^8\text{-S(=O)}_2\text{-}$ ,  $\text{-N(H)S(=O)R}^8$ ,  $\text{-N(R}^7\text{)S(=O)R}^8$ ,  $\text{-S(=O)N(H)R}^8$ ,  $\text{-S(=O)NR}^8\text{R}^7$ ,  $\text{-N(H)S(=O)}_2\text{R}^8$ ,  $\text{-N(R}^7\text{)S(=O)}_2\text{R}^8$ ,  $\text{-S(=O)}_2\text{N(H)R}^8$ ,  $\text{-S(=O)}_2\text{NR}^8\text{R}^7$ ,  $\text{-S(=O)(=NR}^8\text{)R}^7$ ,  $\text{-S(=O)(=NR}^7\text{)R}^8$ ,  $\text{-N=S(=O)(R}^8\text{)R}^7$ ;

$\text{R}^6$  representa un grupo seleccionado entre:

15  $\text{-(CH}_2\text{)}_q\text{-arilo}$ ,  $\text{-(CH}_2\text{)}_q\text{-heteroarilo}$ ,  $\text{-(CH}_2\text{)}_q\text{-(cicloalquilo } \text{C}_3\text{-C}_6\text{-)}$ ,  $\text{-(CH}_2\text{)}_q\text{-(heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros)}$ ; en la que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de entre: halo-, hidroxil-, ciano-, nitro-, alquil  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-}$ , halo-alquil  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-}$ , alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-}$ , halo-alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-}$ , hidroxil-alquil  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-}$ , alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-}$ alquil  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-}$ , halo-alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-}$ alquil  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-}$ ,  $\text{R}^8\text{-(alquil } \text{C}_1\text{-C}_6\text{-)}$ ,  $\text{R}^8\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{(CHOH)(CH}_2\text{)}_m\text{-}$ ,  $\text{R}^8\text{-(alcoxi } \text{C}_1\text{-C}_6\text{-)}$ ,  $\text{R}^8\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{(CHOH)(CH}_2\text{)}_p\text{-O-}$ ,  $\text{R}^8\text{-(alcoxi } \text{C}_1\text{-C}_6\text{-alquil } \text{C}_1\text{-C}_6\text{-)}$ ,  $\text{R}^8\text{-(alcoxi } \text{C}_1\text{-C}_6\text{-alquil } \text{C}_1\text{-C}_6\text{-)O-}$ , aril-,  $\text{R}^8\text{-O-}$ ,  $\text{-C(=O)R}^8$ ,  $\text{-C(=O)O-R}^8$ ,  $\text{-OC(=O)-R}^8$ ,  $\text{-N(H)C(=O)R}^8$ ,  $\text{-N(R}^7\text{)C(=O)R}^8$ ,  $\text{-N(H)C(=O)NR}^8\text{R}^7$ ,  $\text{-N(H)C(=O)NR}^8\text{R}^7$ ,  $\text{-N(R}^7\text{)C(=O)NR}^8\text{R}^7$ ,  $\text{-NH}_2$ ,  $\text{-N(H)R}^8$ ,  $\text{-NR}^8\text{R}^7$ ,  $\text{-C(=O)N(H)R}^8$ ,  $\text{-C(=O)NR}^8\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8\text{-S-}$ ,  $\text{R}^8\text{-S(=O)-}$ ,  $\text{R}^8\text{-S(=O)}_2\text{-}$ ,  $\text{-N(H)S(=O)R}^8$ ,  $\text{-N(R}^7\text{)S(=O)R}^8$ ,  $\text{-S(=O)N(H)R}^8$ ,  $\text{-S(=O)NR}^8\text{R}^7$ ,  $\text{-N(H)S(=O)}_2\text{R}^8$ ,  $\text{-N(R}^7\text{)S(=O)}_2\text{R}^8$ ,  $\text{-S(=O)}_2\text{N(H)R}^8$ ,  $\text{-S(=O)}_2\text{NR}^8\text{R}^7$ ,  $\text{-S(=O)(=NR}^8\text{)R}^7$ ,  $\text{S(=O)(=NR}^7\text{)R}^8$ ,  $\text{-N=S(=O)(R}^8\text{)R}^7$ ;

$\text{R}^7$  representa un grupo alquil  $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-}$  o un grupo cicloalquil  $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-}$ ;

25  $\text{R}^8$  representa un grupo alquil  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-}$  o  $\text{-(CH}_2\text{)}_q\text{-cicloalquil } \text{C}_3\text{-C}_6\text{-}$ ; en la que dicho grupo alquil  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-}$  o cicloalquil  $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-}$  está opcionalmente sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de entre: halo-, hidroxil-,  $\text{-NHR}^7$ ,  $\text{-NR}^7\text{R}^7$ ,  $\text{-N(alquilo } \text{C}_1\text{-C}_3\text{-)C(=O)R}^7$ ,  $\text{-N(alquil } \text{C}_1\text{-C}_3\text{-)C(=O)OR}^7$ , alquil  $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-}$ ,  $\text{R}^7\text{-S(=O)}_2\text{-}$ , alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-}$ , halo-alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-}$ ;

o

30  $\text{R}^7$  y  $\text{R}^8$  junto con el fragmento molecular, están unidos para representar un grupo heterocicloalquil- de 4 a 6 miembros, que está opcionalmente sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un átomo de halógeno, un grupo alquil  $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-}$ , halo-alquil  $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-}$  o alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-}$ ;

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

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

35 y

z representa un número entero de 1 o 2; o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

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

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

Los términos como se mencionan en el presente texto tienen preferiblemente los siguientes significados:

45 La expresión "átomo de halógeno" o "halo-" se entenderá que se refiere a un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

50 El término "alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-}$ " se entenderá que se refiere preferiblemente a un grupo hidrocarburo lineal o ramificado, saturado, monovalente que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, iso-propilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, iso-pentilo, 2-metilbutilo, 1-metilbutilo, 1-etilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, neo-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 2-etilbutilo, 1-etilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, o 1,2-dimetilbutilo, o un isómero de los mismos. Particularmente, dicho grupo tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono ("alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-}$ "), 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.

El término "halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se entenderá que se refiere preferiblemente a un grupo hidrocarburo lineal o ramificado, saturado, monovalente en el que el término "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se define anteriormente, y en el que uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplaza, de forma idéntica o diferente, 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>.

El término "hidroxi-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se entenderá que se refiere preferiblemente a un grupo hidrocarburo lineal o ramificado, saturado, monovalente en el que el término "alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se define anteriormente, y en el que uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplaza por un grupo hidroxilo con la condición de que no se esté reemplazando más de un átomo de hidrógeno unido a un único átomo de carbono. Dicho grupo hidroxi-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> es, por ejemplo, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OH, -C(OH)H-CH<sub>3</sub>, o -C(OH)H-CH<sub>2</sub>OH.

El término "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se entenderá que se refiere preferiblemente a un grupo lineal o ramificado, saturado, monovalente de fórmula -O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que el término "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se define 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.

El término "halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se entenderá que se refiere preferiblemente a un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, saturado, monovalente, como se define anteriormente, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplaza, de forma idéntica o diferente, por un átomo de halógeno. Particularmente, 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>.

El término "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se entenderá que se refiere preferiblemente a un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, saturado, monovalente, como se define anteriormente, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplaza, de forma idéntica o diferente, por un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, como se define anteriormente, por ejemplo, un grupo metoxialquilo, etoxialquilo, propiloxialquilo, *iso*-propoxialquilo, butoxialquilo, *iso*-butoxialquilo, *terc*-butoxialquilo, *sec*-butoxialquilo, pentiloxialquilo, *iso*-pentiloxialquilo, hexiloxialquilo, o un isómero de los mismos.

El término "halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se entenderá que se refiere preferiblemente a un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, saturado, monovalente, como se define anteriormente, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplaza, de forma idéntica o diferente, 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>.

El término "alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>" se entenderá que se refiere preferiblemente a un grupo hidrocarburo lineal o ramificado, monovalente, que contiene uno o más dobles enlaces, y que tiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, particularmente 2 o 3 átomos de carbono ("alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>"), se entiende que en el caso en el que dicho grupo alqueno contenga más de un doble enlace, entonces dichos dobles enlaces pueden aislarse, o conjugarse, 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, *iso*-propenilo, 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.

El término "alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>" se entenderá que se refiere preferiblemente a un grupo hidrocarburo lineal o ramificado, monovalente que contiene uno o más triples enlaces, 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-metil-pent-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 alquilinilo es etinilo, prop-1-inilo, o prop-2-inilo.
- 5 El término "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>" se entenderá que se refiere a un grupo hidrocarburo saturado, monovalente, monocíclico 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. Particularmente, dicho anillo contiene 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono ("cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>").
- 10 El término "cicloalquenilo C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>" se entenderá que se refiere preferiblemente a un anillo de hidrocarburo monovalente, monocíclico que contiene 4, 5, 6, 7 o 8 átomos de carbono y uno o dos dobles enlaces, en conjugación o no, si el tamaño de dicho anillo de cicloalquenilo lo permite. Particularmente, dicho anillo contiene 4, 5 o 6 átomos de carbono ("cicloalquenilo C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>"). Dicho grupo cicloalquenilo C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> es, por ejemplo, un grupo ciclobutenilo, ciclopentenilo, o ciclohexenilo.
- 15 El término "heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros", se entenderá que se refiere a un anillo hidrocarburo saturado, monovalente, mono o bicíclico que contiene 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 átomos de carbono, y uno o más grupos que contienen heteroátomos seleccionados de entre C(=O), O, S, S(=O), S(=O)<sub>2</sub>, NR<sup>a</sup>, en la que R<sup>a</sup> representa un átomo de hidrógeno, o un grupo alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; siendo posible para dicho grupo heterocicloalquilo estar unido al resto de la molécula a través de uno cualquiera de los átomos de carbono o, si está presente, el átomo de nitrógeno.
- 20 Particularmente, 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 que se han mencionado anteriormente (un "heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros"), más particularmente dicho heterocicloalquilo puede contener 4, 5 o 6 átomos de carbono, y uno o más de los grupos que contienen heteroátomos que se han mencionado anteriormente (un "heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros").
- 25 Particularmente, sin limitarse a los mismos, dicho heterocicloalquilo puede ser un anillo de 4 miembros, tal como un azetidínilo, oxetanilo, o un anillo de 5 miembros, tal como tetrahidrofuranilo, dioxolinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, o un anillo de 6 miembros, tal como tetrahidropiranilo, piperidinilo, morfolinilo, ditianilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, o tritanilo, o un anillo de 7 miembros, tal como un anillo de diazepanilo, por ejemplo.
- 30 El término "heterocicloalquenilo de 4 a 10 miembros", se entenderá que se refiere a un anillo de hidrocarburo insaturado, monovalente, mono o bicíclico que contiene 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 átomos de carbono, y uno o más grupos que contienen heteroátomos seleccionados de entre C(=O), O, S, S(=O), S(=O)<sub>2</sub>, NR<sup>a</sup>, en la que R<sup>a</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; siendo posible para dicho grupo heterocicloalquenilo estar unido al resto de la molécula a través de uno cualquiera de los átomos de carbono o, si está presente, el átomo de nitrógeno. Los ejemplos de dicho heterocicloalquenilo pueden contener uno o más dobles enlaces, por ejemplo, un grupo 4H-piranilo, 2H-piranilo, 3H-diazirínilo, 2,5-dihidro-1H-pirrolilo, [1,3]dioxolilo, 4H-[1,3,4]tiadiazinilo, 2,5-dihidrofuranilo, 2,3-dihidrofuranilo, 2,5-dihidrotiofenilo, 2,3-dihidrotiofenilo, 4,5-dihidrooxazolilo, o 4H-[1,4]tiazinilo.
- 35 El término "arilo" se entenderá que se refiere preferiblemente a un anillo de hidrocarburo monovalente, aromático, mono, o bi o tricíclico 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 indanilo 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 "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 antracénilo. Preferentemente, el grupo arilo es un grupo fenilo.
- 40 El término "heteroarilo" se entiende que se refiere preferiblemente a un sistema anular monovalente, monocíclico, bicíclico o tricíclico aromático que tiene 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 átomos en el anillo (un grupo "heteroarilo de 5 a 14 miembros"), particularmente 5 o 6 o 9 o 10 átomos, y que contiene al menos un heteroátomo que puede ser igual o diferente, siendo dicho heteroátomo tal como oxígeno, nitrógeno o azufre, y además en cada caso puede estar benzocondensado. Particularmente, heteroarilo se selecciona de entre tienilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo tiadiazolilo, tia-4H-pirazolilo, etc., y derivados benzo de los mismos, tales como, por ejemplo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzoimidazolilo, benzotriazolilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, etc.; o piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, etc., y derivados benzo de los mismos, tales como, por ejemplo, quinolinilo, quinazolinilo, isoquinolinilo, etc.; o azocinilo, indolizínilo, purinilo, etc., y derivados benzo de los mismos; o cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftpiridilo, pteridinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo
- 45 fenoxazinilo, xantenilo, o oxepinilo, etc.
- 50
- 55

En general, y a menos que se mencione otra cosa, los radicales heteroarílicos o heteroarilénicos incluyen todas las formas isoméricas posibles de los mismos, por ejemplo, los isómeros posicionales de los mismos. Así pues, para

algunos ejemplos no restrictivos ilustrativos, 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 piridilo.

El término "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", como se usa 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>" se entenderá que se refiere a un grupo alquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 1 a 6, es decir, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Se entenderá además que dicho término "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se interpretará como cualquier sub-intervalo comprendiendo en 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>", incluso más particularmente C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>.

De manera similar, como se usa en el presente documento, el término "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", como se usa 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>", se entenderá que se refiere a un grupo alqueno o un grupo alquino que tiene un número finito de átomos de carbono de 2 a 6, es decir, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Se entenderá además que dicho término "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>" se interpretará como cualquier sub-intervalo comprendiendo en 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>.

Adicionalmente, como se usa en el presente documento, el término "C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>", como se usa a lo largo de este texto, por ejemplo, en el contexto de la definición de "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>", se entenderá que se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 3 a 7, es decir, 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono. Se entenderá además que dicho término "C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>" se interpretará como cualquier sub-intervalo comprendiendo en 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>.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "grupo saliente" se refiere a un átomo, o un grupo de átomos, que se desplaza en una reacción química como especie estable tomada con sus electrones de unión. Preferentemente, un grupo saliente se selecciona del grupo que comprende: halo, en particular cloro, bromo o yodo, metanosulfonilo, p-toluenosulfonilo, trifluorometanosulfonilo, nonafluorobutanosulfonilo, (4-bromobenceno)sulfonilo, (4-nitrobenceno)sulfonilo, (2-nitrobenceno)sulfonilo, (4-isopropilbenceno)sulfonilo, (2,4,6-triisopropilbenceno)sulfonilo, (2,4,6-trimetilbenceno)sulfonilo, (4-terc-butilbenceno)sulfonilo, bencenosulfonilo, y (4-metoxibenceno)sulfonilo.

Tal como 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).

Tal como 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).

Tal como 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, se entiende que se refiere a "una, dos, tres, cuatro o cinco veces, particularmente una, dos, tres o cuatro veces, más particularmente una, dos o tres veces, incluso más particularmente una o dos veces".

Cuando se usa en el presente documento la forma en plural de la palabra compuestos, sales, polimorfos, hidratos, solvatos y similares, se considera que se refiere también a un único compuesto, sal, polimorfo, isómero, hidrato, solvato o similares.

Los compuestos de esta invención contienen uno o más centros asimétricos, dependiendo de la ubicación y naturaleza de los diversos sustituyentes deseados. Los átomos de carbono asimétricos pueden estar presentes en la configuración (R) o (S). En ciertos casos, la asimetría también puede estar presente debido a la rotación restringida en torno a un determinado enlace, por ejemplo, el enlace central que une dos anillos aromáticos sustituidos de los compuestos especificados.

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

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

Los isómeros ópticos se pueden obtener por resolución de las mezclas racémicas de acuerdo con procedimientos convencionales, por ejemplo, mediante la formación de sales diastereoisoméricas usando un ácido o base ópticamente activo o la formación de diastereómeros covalentes. Los ejemplos apropiados son ácido tartárico, diacetiltartárico, ditoluoltartárico y canforsulfónico. Las mezclas de diaestereoisómeros se pueden separar en sus diastereómeros individuales basándose en sus diferencias físicas y/o químicas por procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccional. Las bases o ácidos ópticamente activos se liberan entonces de las sales diastereoméricas separadas. Un procedimiento diferente para la separación de

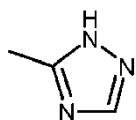
isómeros ópticos implica el uso de cromatografía quiral (por ejemplo, columnas de HPLC quiral), con o sin derivación convencional, escogida de forma óptima para maximizar la separación de los enantiómeros. Las columnas de HPLC quiral adecuadas se fabrican por Diacel, por ejemplo, Chiracel OD y Chiracel OJ, entre muchos otros, todas seleccionables de forma habitual. Las separaciones enzimáticas, con o sin derivación son también útiles. Los compuestos ópticamente activos de esta invención se pueden obtener igualmente mediante síntesis quirales utilizando materiales de partida ópticamente activos.

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

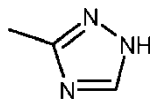
La invención también incluye todas las variaciones isotópicas adecuadas de un compuesto de la invención. Una variación isotópica de un compuesto de la invención se define como aquella en la que se sustituye al menos un átomo por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica encontrada habitual o predominantemente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en un compuesto de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo y yodo, tales como  $^2\text{H}$  (deuterio),  $^3\text{H}$  (tritio),  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{33}\text{P}$ ,  $^{33}\text{S}$ ,  $^{34}\text{S}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{129}\text{I}$  y  $^{131}\text{I}$ , respectivamente. Ciertas variaciones isotópicas de un compuesto de la invención, por ejemplo, aquellas en las que se incorporan uno o más isótopos radiactivos, tales como  $^3\text{H}$  o  $^{14}\text{C}$ , son útiles en estudios de la distribución en tejidos del fármaco o sustrato. Los isótopos tritados y de carbono-14, es decir,  $^{14}\text{C}$ , son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Adicionalmente, la sustitución con isótopos tales como deuterio, puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, un aumento de la semivida *in vivo* o requerimientos de dosificación reducidos y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. Las variaciones isotópicas de un compuesto de la invención pueden prepararse generalmente por procedimientos convencionales conocidos por un experto en la técnica, tales como por los procedimientos ilustrativos o por las preparaciones descritas en los ejemplos más adelante aquí usando variaciones isotópicas apropiadas de reactivos adecuados.

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

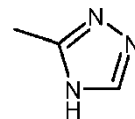
Adicionalmente, los compuestos de la presente invención pueden existir en forma de tautómeros. Por ejemplo, cualquier compuesto de la presente invención que contenga un resto pirazol como un grupo heteroarilo, por ejemplo, puede existir como un tautómero 1H, o un tautómero 2H, o incluso una mezcla en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



1H-tautomer



2H-tautomer



4H-tautomer.

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

Adicionalmente, los compuestos de la presente invención pueden existir como N-óxidos, que se definen como que al menos un nitrógeno de los compuestos de la presente invención está oxidado. La presente invención incluye todos los N-óxidos posibles. La presente invención también se refiere a formas útiles de los compuestos como se desvelan en el presente documento, tales como metabolitos, hidratos, solvatos, sales, en particular, sales farmacéuticamente aceptables, y co-precipitados.

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

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



La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a un sal de adición de ácidos relativamente no tóxica, inorgánica u orgánica 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 adecuada de los compuestos de la presente invención puede ser, por ejemplo, una sal de adición de ácidos de un compuesto de la presente invención que lleve un átomo de nitrógeno, en una cadena o en un anillo, por ejemplo, que sea suficientemente básica, tal como una sal de adición de ácidos con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, bisulfúrico, fosfórico o nítrico, por ejemplo, o con un ácido orgánico, tal como ácido fórmico, acético, acetoacético, pirúvico, trifluoroacético, propiónico, butírico, hexanoico, heptanoico, undecanoico, láurico, benzoico, salicílico, 2-(4-hidroxibenzoil)-benzoico, canfórico, cinnámico, ciclopentanopropiónico, diglucónico, 3-hidroxi-2-naftoico, nicotínico, pamoico, pectínico, persulfúrico, 3-fenilpropiónico, pícrico, piválico, 2-hidroxietanosulfonato, itacónico, sulfámico, trifluorometanosulfónico, dodecilsulfúrico, etanosulfónico, bencenosulfónico, para-toluenosulfónico, metansulfónico, 2-naftalenosulfónico, naftalinedisulfónico, canforsulfónico, cítrico, tartárico, esteárico, láctico, oxálico, malónico, succínico, málico, adípico, algínico, maleico, fumárico, D-glucónico, mandélico, ascórbico, glucoheptanoico, glicerofosfórico, aspártico, sulfosalicílico, hemisulfúrico, o tiocianico, por ejemplo.

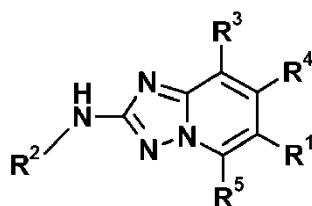
Además, otra sal adecuada farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la presente invención que es suficientemente ácida es una sal de metal alcalino, por ejemplo una sal sódica o potásica, sal de metal alcalinotérreo, por ejemplo una sal de calcio o magnesio, una sal de amonio o una sal con una base orgánica que proporciona un catión fisiológicamente aceptable, por ejemplo una sal con N-metil-glucamina, dimetil-glucamina, etil-glucamina, lisina, dicitclohexilamina, 1,6-hexadiamina, etanolamina, glucosamina, sarcosina, serinol, tris-hidroxi-metil-aminometano, aminopropandiol, base sovak, 1-amino-2,3,4-butantriol. De forma adicional, los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferior tales como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo como sulfato de dimetilo, dietilo y dibutilo; y sulfatos de diamilo, haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, haluros de aralquilo como bromuros de bencilo y fenetilo y otros.

Los expertos en la técnica reconocerán adicionalmente que las sales de adición de ácidos de los compuestos reivindicados se pueden preparar por reacción de los compuestos con el ácido inorgánico u orgánico apropiado a través de cualquiera de varios procedimientos conocidos. Como alternativa, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos de compuestos ácidos de la invención se preparan haciendo reaccionar los compuestos de la invención con la base apropiada a través de una diversidad de procedimientos conocidos.

La presente invención incluye todas las sales posibles de los compuestos de la presente invención como sales individuales, o como cualquier mezcla de dichas sales, en cualquier proporción.

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

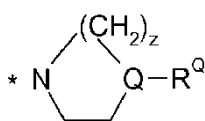
De acuerdo con un primer aspecto, la presente invención incluye compuestos de fórmula general (I):



(I)

en la que:

R<sup>1</sup> representa un



40

grupo;

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

Q representa CH o N; con la condición de que Q represente CH si R<sup>Q</sup> representa -N(H)C(=O)R<sup>6</sup>, -

$N(H)C(=O)N(H)R^6$  o  $-N(H)C(=O)NR^6R^7$ ;

$R^Q$  representa un grupo seleccionado de entre:

$-N(H)C(=O)R^6$   $-N(H)C(=O)N(H)R^6$   $-N(H)C(=O)NR^6R^7$ ,  $-C(=O)N(H)R^6$ ,  $-C(=O)NR^6R^7$ ;

5  $R^2$  representa un grupo fenil- o piridil- que está sustituido una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de entre  $R^{5a}$  y  $R^{5b}$ ;

$R^3$  representa un átomo de hidrógeno;

$R^4$  representa un átomo de hidrógeno;

$R^5$  representa un átomo de hidrógeno;

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

10 halo-, hidroxi-, ciano-, nitro-, alquil  $C_1-C_6$ -, halo-alquil  $C_1-C_6$ -, alcoxi  $C_1-C_6$ -, halo-alcoxi  $C_1-C_6$ -, hidroxi-alquil  $C_1-C_6$ -, alcoxi  $C_1-C_6$ -alquil  $C_1-C_6$ -, halo-alcoxi  $C_1-C_6$ -alquil  $C_1-C_6$ -,  $R^8$ -(alquil  $C_1-C_6$ -),  $R^8$ -( $CH_2$ ) $_n$ (CHOH)( $CH_2$ ) $_m$ -,  $R^8$ -(alcoxi  $C_1-C_6$ -),  $R^8$ -( $CH_2$ ) $_n$ (CHOH)( $CH_2$ ) $_p$ -O-,  $R^8$ -(alcoxi  $C_1-C_6$ -alquil  $C_1-C_6$ -),  $R^8$ -(alcoxi  $C_1-C_6$ -alquil  $C_1-C_6$ -)-O-,  $-O$ -( $CH_2$ ) $_n$ -C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>,  $R^8$ -O-,  $-C(=O)R^8$ ,  $-C(=O)O-R^8$ ,  $-OC(=O)-R^8$ ,  $-N(H)C(=O)R^8$ ,  $-N(R^7)C(=O)R^8$ ,  $-N(H)C(=O)NR^8R^7$ ,  $-N(R^7)C(=O)NR^8R^7$ ,  $-NR^8R^7$ ,  $-NR^7R^7$ ,  $-C(=O)N(H)R^8$ ,  $-C(=O)NR^8R^7$ ,  $R^8$ -S-,  $R^8$ -S(=O)-,  $R^8$ -S(=O)<sub>2</sub>-,  $-N(H)S(=O)R^8$ ,  $-N(R^7)S(=O)R^8$ ,  $-S(=O)N(H)R^8$ ,  $-S(=O)NR^8R^7$ ,  $-N(H)S(=O)_2R^8$ ,  $-N(R^7)S(=O)_2R^8$ ,  $-S(=O)_2N(H)R^8$ ,  $-S(=O)_2NR^8R^7$ ,  $-S(=O)(=NR^8)R^7$ ,  $-S(=O)(=NR^7)R^8$ ,  $-N=S(=O)(R^8)R^7$ ;

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

20 halo-, hidroxi-, ciano-, nitro-, alquil  $C_1-C_6$ -, halo-alquil  $C_1-C_6$ -, alcoxi  $C_1-C_6$ -, halo-alcoxi  $C_1-C_6$ -, hidroxi-alquil  $C_1-C_6$ -, alcoxi  $C_1-C_6$ -alquil  $C_1-C_6$ -, halo-alcoxi  $C_1-C_6$ -alquil  $C_1-C_6$ -,  $R^8$ -(alquil  $C_1-C_6$ -),  $R^8$ -( $CH_2$ ) $_n$ (CHOH)( $CH_2$ ) $_m$ -,  $R^8$ -(alcoxi  $C_1-C_6$ -),  $R^8$ -( $CH_2$ ) $_n$ (CHOH)( $CH_2$ ) $_p$ -O-,  $R^8$ -(alcoxi  $C_1-C_6$ -alquil  $C_1-C_6$ -),  $R^8$ -(alcoxi  $C_1-C_6$ -alquil  $C_1-C_6$ -)-O-,  $-O$ -( $CH_2$ ) $_n$ -C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>,  $R^8$ -O-,  $-C(=O)R^8$ ,  $-C(=O)O-R^8$ ,  $-OC(=O)-R^8$ ,  $-N(H)C(=O)R^8$ ,  $-N(R^7)C(=O)R^8$ ,  $-N(H)C(=O)NR^8R^7$ ,  $-N(R^7)C(=O)NR^8R^7$ ,  $-NR^8R^7$ ,  $-NR^7R^7$ ,  $-C(=O)N(H)R^8$ ,  $-C(=O)NR^8R^7$ ,  $R^8$ -S-,  $R^8$ -S(=O)-,  $R^8$ -S(=O)<sub>2</sub>-,  $-N(H)S(=O)R^8$ ,  $-N(R^7)S(=O)R^8$ ,  $-S(=O)N(H)R^8$ ,  $-S(=O)NR^8R^7$ ,  $-N(H)S(=O)_2R^8$ ,  $-N(R^7)S(=O)_2R^8$ ,  $-S(=O)_2N(H)R^8$ ,  $-S(=O)_2NR^8R^7$ ,  $-S(=O)(=NR^8)R^7$ ,  $-S(=O)(=NR^7)R^8$ ,  $-N=S(=O)(R^8)R^7$ ;

25  $R^6$  representa un grupo seleccionado de entre:

30  $-(CH_2)_q$ -arilo,  $-(CH_2)_q$ -heteroarilo,  $-(CH_2)_q$ -(cicloalquilo  $C_3-C_6$ ),  $-(CH_2)_q$ -(heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros); en la que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de entre: halo-, hidroxi-, ciano-, nitro-, alquil  $C_1-C_6$ -, halo-alquil  $C_1-C_6$ -, alcoxi  $C_1-C_6$ -, halo-alcoxi  $C_1-C_6$ -, hidroxi-alquil  $C_1-C_6$ -, alcoxi  $C_1-C_6$ -alquil  $C_1-C_6$ -, halo-alcoxi  $C_1-C_6$ -alquil  $C_1-C_6$ -,  $R^8$ -(alquil  $C_1-C_6$ -),  $R^8$ -( $CH_2$ ) $_n$ (CHOH)( $CH_2$ ) $_m$ -,  $R^8$ -(alcoxi  $C_1-C_6$ -),  $R^8$ -( $CH_2$ ) $_n$ (CHOH)( $CH_2$ ) $_p$ -O-,  $R^8$ -(alcoxi  $C_1-C_6$ -alquil  $C_1-C_6$ -),  $R^8$ -(alcoxi  $C_1-C_6$ -alquil  $C_1-C_6$ -)-O-,  $-O$ -( $CH_2$ ) $_n$ -C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>,  $R^8$ -O-,  $-C(=O)R^8$ ,  $-C(=O)O-R^8$ ,  $-OC(=O)-R^8$ ,  $-N(H)C(=O)R^8$ ,  $-N(R^7)C(=O)R^8$ ,  $-N(H)C(=O)NR^8R^7$ ,  $-N(R^7)C(=O)NR^8R^7$ ,  $-NH_2$ ,  $-N(H)R^8$ ,  $-NR^8R^7$ ,  $-C(=O)N(H)R^8$ ,  $-C(=O)NR^8R^7$ ,  $R^8$ -S-,  $R^8$ -S(=O)-,  $R^8$ -S(=O)<sub>2</sub>-,  $-N(H)S(=O)R^8$ ,  $-N(R^7)S(=O)R^8$ ,  $-S(=O)N(H)R^8$ ,  $-S(=O)NR^8R^7$ ,  $-N(H)S(=O)_2R^8$ ,  $-N(R^7)S(=O)_2R^8$ ,  $-S(=O)_2N(H)R^8$ ,  $-S(=O)_2NR^8R^7$ ,  $-S(=O)(=NR^8)R^7$ ,  $-S(=O)(=NR^7)R^8$ ,  $-N=S(=O)(R^8)R^7$ ;

35  $R^7$  representa un grupo alquil  $C_1-C_3$ - o un grupo cicloalquil  $C_3-C_6$ ;

$R^8$  representa un grupo alquil  $C_1-C_6$ - o  $-(CH_2)_q$ -cicloalquil  $C_3-C_6$ ;

40 en la que dicho grupo alquil  $C_1-C_6$ - o cicloalquil  $C_3-C_6$ - está opcionalmente sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de entre: halo-, hidroxi-,  $-NHR^7$ ,  $-NR^7R^7$ ,  $-N$ (alquil  $C_1-C_3$ -)C(=O)R<sup>7</sup>,  $-N$ (alquil  $C_1-C_3$ -)C(=O)OR<sup>7</sup>, alquil  $C_1-C_3$ -,  $R^7$ -S(=O)<sub>2</sub>-, alcoxi  $C_1-C_3$ -, halo-alcoxi  $C_1-C_3$ -;

o

$R^7$  y  $R^8$  junto con el fragmento molecular, están unidos para representar un grupo heterocicloalquil- de 4 a 6 miembros, que está opcionalmente sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un átomo de halógeno, un grupo alquil  $C_1-C_3$ -, halo-alquil  $C_1-C_3$ - o alcoxi  $C_1-C_3$ -;

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

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

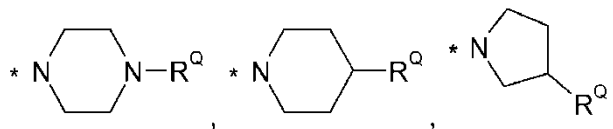
y

z representa un número entero de 1 o 2;

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

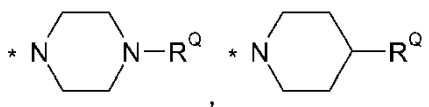
mismos.

En una realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado de entre:



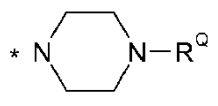
5 en la que \* indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado de entre:



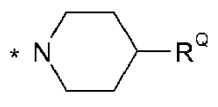
en la que \* indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula.

10 En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>1</sup> representa



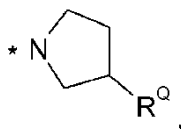
en la que \* indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>1</sup> representa



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

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>1</sup> representa

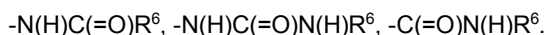


en la que \* indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que Q representa N.

20 En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que Q representa CH.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>Q</sup> representa un grupo seleccionado entre:

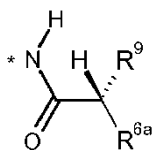


25 En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>Q</sup> representa -N(H)C(=O)R<sup>6</sup>.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>Q</sup> representa -N(H)C(=O)N(H)R<sup>6</sup>.

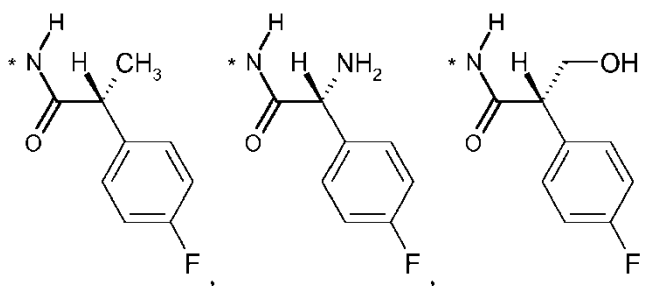
En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>Q</sup> representa -C(=O)N(H)R<sup>6</sup>.

30 En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>Q</sup> representa



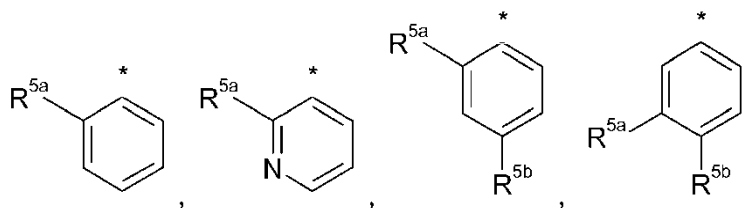
- 5 en la que \* indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula; en la que R<sup>6a</sup> representa un grupo fenil- que está opcionalmente sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con flúor; en la que R<sup>9</sup> representa un grupo seleccionado de entre: alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, hidroxi-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, -N(H)R<sup>8</sup>; -N(R<sup>7</sup>)R<sup>8</sup>, N(H)(R<sup>8</sup>)-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, N(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), anteriormente, en la que R<sup>9</sup> representa un grupo seleccionado entre:



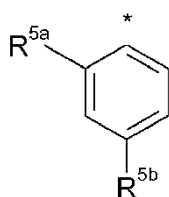
en la que \* indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula.

- 10 En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>2</sup> se selecciona entre:



en la que \* indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>2</sup> representa



- 15 en la que \* indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>5a</sup> representa un grupo seleccionado entre: halo-, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, hidroxi-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, R<sup>8</sup>-(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, R<sup>8</sup>-O-, R<sup>8</sup>-S-, R<sup>8</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-, (cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-

- 20 En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>5a</sup> representa un grupo seleccionado entre: halo-, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, (cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-

- 25 En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>5a</sup> representa un grupo seleccionado de entre: F-, metil-, metoxi-, etoxi-, n-propoxi-, iso-propoxi-, 2-metil propoxi, ciclopropil-O-, ciclopropil-CH<sub>2</sub>-O-, CH<sub>3</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-, CHF<sub>2</sub>-O-, CF<sub>3</sub>-O-, CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-O-

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>5a</sup> representa un grupo seleccionado de entre: ciano-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, (cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)-CH<sub>2</sub>-O-

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>5a</sup> representa un grupo

seleccionado de entre: -CN, metoxi-, etoxi-, n-propoxi-, (H<sub>3</sub>C)<sub>2</sub>C(H)-CH<sub>2</sub>-O-, ciclopropil-CH<sub>2</sub>-O-, CH<sub>3</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-, CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-O-.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>5a</sup> representa un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-.

- 5 En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>5a</sup> representa un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde R<sup>5a</sup> representa un grupo halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-.

- 10 En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde R<sup>5a</sup> representa un grupo halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>5a</sup> representa un grupo (cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>5a</sup> representa un grupo ciano-.

- 15 En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), anteriormente, en la que R<sup>5a</sup> representa un grupo seleccionado de entre: alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), anteriormente, en la que R<sup>5a</sup> representa un grupo seleccionado de entre: alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-.

- 20 En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), anteriormente, en la que R<sup>5a</sup> representa un grupo seleccionado de entre: alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), anteriormente, en la que R<sup>5a</sup> representa un grupo seleccionado de entre: alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-.

- 25 En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), anteriormente, en la que R<sup>5a</sup> representa un grupo metoxi- o etoxi- que está opcionalmente sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un átomo de halógeno. El átomo de halógeno preferido es F.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), anteriormente, en la que R<sup>5a</sup> representa un grupo seleccionado de entre: metoxi-, etoxi-, F<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-O-.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), anteriormente, en la que R<sup>5a</sup> representa un grupo seleccionado de entre: metoxi-, F<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-O-.

- 30 En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), anteriormente, en la que R<sup>5a</sup> representa metoxi-.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), anteriormente, en la que R<sup>5a</sup> representa etoxi-.

- 35 En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), anteriormente, en la que R<sup>5a</sup> representa F<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-O-.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>5b</sup> representa un grupo seleccionado entre: halo-, ciano-, nitro-, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, hidroxil-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, R<sup>8</sup>-O-, -C(=O)R<sup>8</sup>, -C(=O)O-R<sup>8</sup>, -N(H)C(=O)R<sup>8</sup>, -N(R<sup>7</sup>)C(=O)R<sup>8</sup>, -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -C(=O)N(H)R<sup>8</sup>, -C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>-S(=O)-, R<sup>8</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-, -S(=O)(=NR<sup>7</sup>)R<sup>8</sup>.

- 40 En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>5b</sup> representa un grupo seleccionado entre: halo-, ciano-, -NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, -N(H)C(=O)R<sup>8</sup>, -N(R<sup>7</sup>)C(=O)R<sup>8</sup>, -C(=O)N(H)R<sup>8</sup>, -C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>-S(=O)-, R<sup>8</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-, -S(=O)(=NR<sup>7</sup>)R<sup>8</sup>, hidroxil-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>5b</sup> representa un grupo seleccionado de entre: -C(=O)N(H)R<sup>8</sup>, -C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>-S(=O)-, R<sup>8</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-, -S(=O)(=NR<sup>7</sup>)R<sup>8</sup>.

- 45 En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>5b</sup> representa un grupo -C(=O)N(H)R<sup>8</sup>.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>5b</sup> representa un grupo -NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que  $R^{5b}$  representa un grupo  $-C(=O)NR^8R^7$ .

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que  $R^{5b}$  representa un grupo  $R^8-S(=O)-$ .

- 5 En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que  $R^{5b}$  representa un grupo  $R^8-S(=O)_2-$ .

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que  $R^{5b}$  representa un grupo  $-S(=O)(=NR^7)R^8$ .

- 10 En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que  $R^{5b}$  representa un grupo  $-C(=O)N(H)R^7$ .

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que  $R^{5b}$  representa un grupo  $R^7-S(=O)_2-$ .

- 15 En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), anteriormente, en la que  $R^{5b}$  representa  $-C(=O)NR^8R^7$ ; en la que  $R^7$  y  $R^8$  junto con el átomo de N están unidos para representar un grupo heterocicloalquil- de 4 a 6 miembros, que está opcionalmente sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un átomo de halógeno, un grupo alquil  $C_1-C_3-$  o un grupo halo-alquil  $C_1-C_3-$ .

- 20 En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), anteriormente, en la que  $R^6$  representa un grupo seleccionado de entre:  $-(CH_2)_q$ -arilo,  $-(CH_2)_q$ -(cicloalquilo  $C_3-C_6$ ); en la que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de entre: halo-, hidroxilo-, ciano-, alquil  $C_1-C_6-$ , halo-alquil  $C_1-C_6-$ , alcoxi  $C_1-C_6-$ , hidroxi-alquil  $C_1-C_6-$ , alcoxi  $C_1-C_6$ -alquil  $C_1-C_6-$ , halo-alcoxi  $C_1-C_6$ -alquil  $C_1-C_6-$ ,  $R^8$ -(alquil  $C_1-C_6$ )-,  $R^8$ -( $CH_2$ ) $_n$ (CHOH)( $CH_2$ ) $_m$ -,  $R^8$ -(alcoxi  $C_1-C_6$ )-,  $R^8$ -( $CH_2$ ) $_n$ (CHOH)( $CH_2$ ) $_p$ -O-,  $R^8$ -(alcoxi  $C_1-C_6$ -alquil  $C_1-C_6$ )-,  $R^8$ -(alcoxi  $C_1-C_6$ -alquil  $C_1-C_6$ )-O-, aril-,  $R^8$ -O-,  $-C(=O)R^8$ ,  $-C(=O)O-R^8$ ,  $-OC(=O)-R^8$ ,  $-N(H)C(=O)R^8$ ,  $-N(R^7)C(=O)R^8$ ,  $-N(H)C(=O)NR^8R^7$ ,  $-N(R^7)C(=O)NR^8R^7$ ,  $-NR^8R^7$ ,  $-C(=O)N(H)R^8$ ,  $-C(=O)NR^8R^7$ ,  $R^8-S-$ ,  $R^8-S(=O)-$ ,  $R^8-S(=O)_2-$ ,  $-N(H)S(=O)R^8$ ,  $-N(R^7)S(=O)R^8$ ,  $-S(=O)N(H)R^8$ ,  $-S(=O)NR^8R^7$ ,  $-N(H)S(=O)_2R^8$ ,  $-N(R^7)S(=O)_2R^8$ ,  $-S(=O)_2N(H)R^8$ ,  $-S(=O)_2NR^8R^7$ ,  $-S(=O)(=NR^8)R^7$ ,  $-S(=O)(=NR^7)R^8$ ,  $-N=S(=O)(R^8)R^7$ .
- 25

- 30 En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), anteriormente, en la que  $R^6$  representa un grupo seleccionado de entre:  $-(CH_2)_q$ -arilo,  $-(CH_2)_q$ -heteroarilo,  $-(CH_2)_q$ -(cicloalquilo  $C_3-C_6$ ),  $-(CH_2)_q$ -(heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros); en la que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de entre: halo-, hidroxilo-, ciano-, alquil  $C_1-C_3-$ , halo-alquil  $C_1-C_3-$ , alcoxi  $C_1-C_3-$ , halo-alcoxi  $C_1-C_3-$ , hidroxi-alquil  $C_1-C_3-$ , alcoxi  $C_1-C_3$ -alquil  $C_1-C_3-$ ,  $-C(=O)R^8$ ,  $-C(=O)O-R^8$ ,  $-OC(=O)-R^8$ ,  $-N(H)C(=O)R^8$ ,  $-N(R^7)C(=O)R^8$ ,  $-NR^8R^7$ ,  $-C(=O)N(H)R^8$ ,  $-C(=O)NR^8R^7$ ,  $R^8-S-$ ,  $R^8-S(=O)-$ ,  $R^8-S(=O)_2-$ ,  $-N(H)S(=O)R^8$ ,  $-N(R^7)S(=O)R^8$ ,  $-S(=O)N(H)R^8$ ,  $-S(=O)NR^8R^7$ ,  $-N(H)S(=O)_2R^8$ ,  $-N(R^7)S(=O)_2R^8$ ,  $-S(=O)_2N(H)R^8$ ,  $-S(=O)_2NR^8R^7$ ,  $-S(=O)(=NR^8)R^7$ ,  $-S(=O)(=NR^7)R^8$ ,  $-N=S(=O)(R^8)R^7$ .
- 35

- 40 En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), anteriormente, en la que  $R^6$  representa un grupo seleccionado de entre:  $-(CH_2)_q$ -fenilo,  $-(CH_2)_q$ -(cicloalquilo  $C_3-C_6$ ); en la que  $q = 1$ ; en la que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de entre: halo-, hidroxilo-, ciano-, alquil  $C_1-C_3-$ , halo-alquil  $C_1-C_3-$ , alcoxi  $C_1-C_3-$ , halo-alcoxi  $C_1-C_3-$ , hidroxi-alquil  $C_1-C_3-$ , alcoxi  $C_1-C_3$ -alquil  $C_1-C_3-$ ,  $-C(=O)R^8$ ,  $-C(=O)O-R^8$ ,  $-OC(=O)-R^8$ ,  $-N(H)C(=O)R^8$ ,  $-N(R^7)C(=O)R^8$ ,  $-NR^8R^7$ ,  $-C(=O)N(H)R^8$ ,  $-C(=O)NR^8R^7$ ,  $R^8-S-$ ,  $R^8-S(=O)-$ ,  $R^8-S(=O)_2-$ ,  $-N(H)S(=O)R^8$ ,  $-N(R^7)S(=O)R^8$ ,  $-S(=O)N(H)R^8$ ,  $-S(=O)NR^8R^7$ ,  $-N(H)S(=O)_2R^8$ ,  $-N(R^7)S(=O)_2R^8$ ,  $-S(=O)_2N(H)R^8$ ,  $-S(=O)_2NR^8R^7$ ,  $-S(=O)(=NR^8)R^7$ ,  $-S(=O)(=NR^7)R^8$ ,  $-N=S(=O)(R^8)R^7$ .
- 45

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), anteriormente, en la que  $R^6$  representa un grupo seleccionado de entre:

- 45  $-(CH_2)_q$ -fenilo,  $-(CH_2)_q$ -(cicloalquilo  $C_3-C_6$ ); en la que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno.

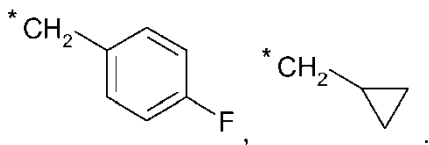
En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), anteriormente, en la que  $R^6$  representa un grupo seleccionado de entre:

- 50  $-(CH_2)_q$ -fenilo,  $-(CH_2)_q$ -(cicloalquilo  $C_3-C_6$ ); en la que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre un átomo de halógeno y un grupo metil-.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que  $R^6$  representa un grupo seleccionado de entre:

$-(CH_2)$ -fenilo,  $-(CH_2)$ -ciclopropilo; en la que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de entre: halo-, alquil  $C_1-C_6-$ .

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>6</sup> representa un grupo seleccionado de entre:



5 En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), anteriormente, en la que R<sup>7</sup> representa un grupo alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), anteriormente, en la que R<sup>7</sup> representa un grupo metil-.

10 En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), anteriormente, en la que R<sup>8</sup> representa un grupo alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>- en la que dicho grupo alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>- está opcionalmente sustituido, una o más veces, con un átomo de halógeno.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), anteriormente, en la que R<sup>8</sup> representa un grupo alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>- en la que dicho grupo alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>- está opcionalmente sustituido, una o más veces, con un átomo de halógeno.

15 En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), anteriormente, en la que R<sup>9</sup> representa un grupo seleccionado de entre: alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, hidroxi-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, -N(H)R<sup>8</sup>, N(H)(R<sup>8</sup>)-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), anteriormente, en la que R<sup>9</sup> representa un grupo seleccionado de entre: alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, hidroxi-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, -N(R<sup>10</sup>)R<sup>10</sup>-, -alquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-N(R<sup>10</sup>)R<sup>10</sup>-, en la que R<sup>10</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo metil-.

20 En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), anteriormente, en la que R<sup>9</sup> representa un grupo seleccionado de entre: metil-, hidroxi-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, -N(R<sup>10</sup>)R<sup>10</sup>-, -alquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-N(R<sup>10</sup>)R<sup>10</sup>-, en la que R<sup>10</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo metil-.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), anteriormente, en la que R<sup>9</sup> representa un grupo seleccionado de entre: metil-, HO-CH<sub>2</sub>-, H<sub>2</sub>N-CH<sub>2</sub>-, -NH<sub>2</sub>.

25 En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), anteriormente, en la que R<sup>9</sup> representa un grupo seleccionado de entre: metil-, HO-CH<sub>2</sub>-, -NH<sub>2</sub>.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), anteriormente, en la que R<sup>9</sup> representa un grupo metil-.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), anteriormente, en la que R<sup>9</sup> representa un grupo HO-CH<sub>2</sub>-.

30 En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), anteriormente, en la que R<sup>9</sup> representa un grupo -NH<sub>2</sub>.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que n representa un número entero de 0, 1 o 2. Preferentemente, n representa 0 o 1.

35 En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que q representa un número entero de 0, 1 o 2. Preferentemente, q representa 1 o 2. Más preferiblemente, q = 1.

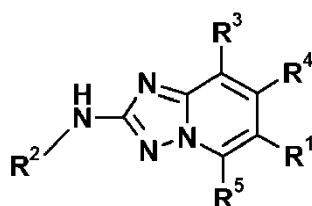
En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que z representa un número entero de 1.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que z representa un número entero de 2.

40 Debe apreciarse que la presente invención se refiere también a cualquier combinación de las realizaciones preferidas que se han descrito anteriormente.

Algunos ejemplos de combinaciones se dan en lo sucesivo en el presente documento. Sin embargo, la invención no se limita a estas combinaciones.

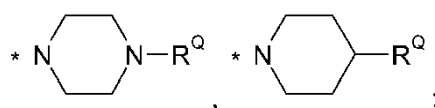
En una realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



(I)

en la que:

R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado entre:



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

R<sup>Q</sup> representa un grupo seleccionado de entre: -N(H)C(=O)R<sup>6</sup>, -N(H)C(=O)N(H)R<sup>6</sup>, -C(=O)N(H)R<sup>6</sup>;

R<sup>2</sup> representa un grupo fenil- o piridil- que está sustituido una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de entre R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup>;

R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno;

10 R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno;

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

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

ciano-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, (cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)-CH<sub>2</sub>-O-;

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

15 -NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -C(=O)N(H)R<sup>8</sup>, -C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>;

R<sup>6</sup> representa un grupo seleccionado de entre:

-CH<sub>2</sub>-fenilo, -CH<sub>2</sub>-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>);

en la que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de entre: halo-, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-;

20 R<sup>7</sup> representa un grupo alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-;

R<sup>8</sup> representa un grupo alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-;

en la que dicho grupo alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>- está opcionalmente sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de entre: halo-, hidroxil-, -NHR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-C(=O)R<sup>7</sup>, -N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-C(=O)OR<sup>7</sup>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, R<sup>7</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-;

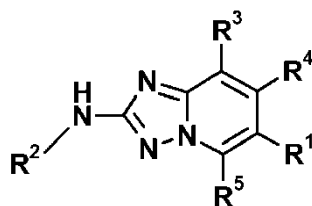
25 o

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> junto con el fragmento molecular, están unidos para representar un grupo heterocicloalquil- de 4 a 6 miembros, que está opcionalmente sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un átomo de halógeno, un grupo alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>- o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-;

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

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

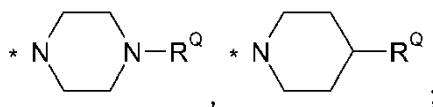




(I)

en la que:

R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado de entre:

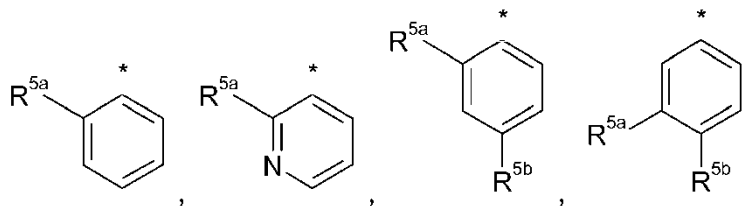


5 en la que \* indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

R<sup>Q</sup> representa un grupo seleccionado de entre:

-N(H)C(=O)R<sup>6</sup>, -N(H)C(=O)N(H)R<sup>6</sup>, -C(=O)N(H)R<sup>6</sup>;

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



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

R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno;

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

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

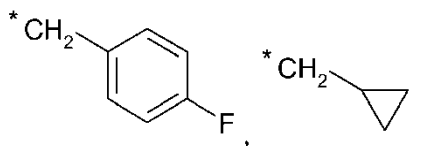
R<sup>5a</sup> representa un grupo seleccionado de entre:

15 ciano-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, (cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)-CH<sub>2</sub>-O-;

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

-NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -C(=O)N(H)R<sup>8</sup>, -C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>;

R<sup>6</sup> representa un grupo seleccionado de entre:



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

R<sup>7</sup> representa un grupo alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

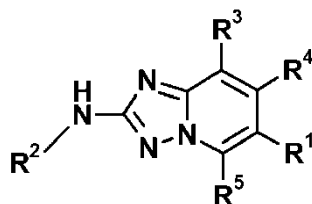
R<sup>8</sup> representa un grupo alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; o

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> junto con el fragmento molecular, están unidos para representar un grupo heterocicloalquil- de 4 a 6 miembros, que está opcionalmente sustituido con un grupo alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

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

mismos.

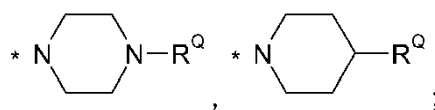
En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



(I)

en la que:

- 5 R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado de entre:

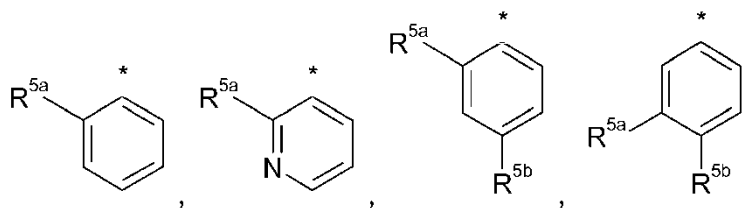


en la que \* indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

R<sup>Q</sup> representa un grupo seleccionado de entre:

-N(H)C(=O)R<sup>6</sup>, -N(H)C(=O)N(H)R<sup>6</sup>, -C(=O)N(H)R<sup>6</sup>;

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



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

R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno;

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

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

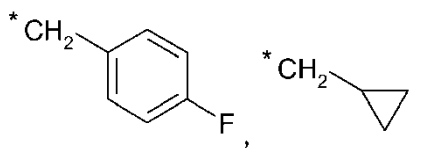
R<sup>5a</sup> representa un grupo seleccionado de entre:

-CN, metoxi-, etoxi-, n-propoxi-, (H<sub>3</sub>C)<sub>2</sub>C(H)-CH<sub>2</sub>-O-, ciclopropil-CH<sub>2</sub>-O-, CH<sub>3</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-, CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-O-;

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

-NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -C(=O)N(H)R<sup>8</sup>, -C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>;

- 20 R<sup>6</sup> representa un grupo seleccionado de entre:



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

R<sup>7</sup> representa un grupo alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

R<sup>8</sup> representa un grupo alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; o

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> junto con el fragmento molecular, están unidos para representar un grupo heterocicloalquil- de 4 a 6 miembros, que está opcionalmente sustituido con un grupo alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-;

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

- 5 Debe apreciarse que la presente invención se refiere a cualquier subcombinación en cualquier realización de la presente invención de compuestos de fórmula general (I), anteriormente.

Aún más particularmente, la presente invención incluye compuestos de fórmula general (I) que se desvelan en la sección de Ejemplo de este documento, a continuación.

- 10 De acuerdo con otro aspecto, la presente invención incluye procedimientos para preparar compuestos de la presente invención, comprendiendo dichos procedimientos las etapas como se describen en la Sección Experimental en el presente documento.

### SECCIÓN EXPERIMENTAL

- 15 La siguiente Tabla enumera las abreviaturas usadas en este párrafo, y en la sección de ejemplos. Las formas del pico de RMN se indica según aparecen en los espectros, no habiéndose considerado los posibles efectos de orden superior.

Abreviatura	Significado
Ac	acetilo
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
Boc	<i>terc</i> -butiloxicarbonilo
a	ancho
Brett-Phos	2-(diciclohexilfosfino)-3,6-dimetoxi-2'-4'-6'-tri- <i>i</i> -propil-1,1'-bifenilo
BuPAd <sub>2</sub>	Di(1-adamantil)- <i>n</i> -butilfosfina
c-	ciclo-
D/d	doblete
Dd/dd	doblete de dobletes
DCM	diclorometano
DMAP	<i>N,N</i> -dimetilpiridin-4-amina
DME	1,2-dimetoxietano
DIPE	diisopropiléter
DIPEA/DIEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
Dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
Equiv.	equivalente
ESI	ionización por electronebulización
h	hora
HATU	hexafluorofosfato de <i>N</i> -[(dimetilamino)(3 <i>H</i> -[1,2,3]triazolo[4,5- <i>b</i> ]piridin-3-iloxi)-metileno]- <i>N</i> -metilmetanaminio

(continuación)

Abreviatura	Significado
Base de Hünig	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
LiHMDS	bis(trimetilsilil)amida de litio (nombre alternativo: hexametildisilazida de litio)
M/m	multiplete
p.f.	punto de fusión en °C
EM	espectrometría de masas
PM	peso molecular
NaOtBu	<i>tert</i> -butóxido sódico; 2-metilpropan-2-olato sódico
NMP	<i>N</i> -metilpirrolidinona
RMN	espectroscopía de resonancia magnética nuclear: los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se dan en ppm.
P( <i>t</i> Bu) <sub>3</sub>	Tri- <i>tert</i> -butilfosfina
PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II)
Pd( <i>dba</i> ) <sub>2</sub>	complejo de bis-(dibencilidenoacetona)paladio (0)
Pd <sub>2</sub> ( <i>dba</i> ) <sub>3</sub>	complejo de tris-(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) cloroformo
Pd(dppf)Cl <sub>2</sub>	dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)
Pd(dppf)Cl <sub>2</sub> · CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano
Pd-Brett-Phos-pre-cat	cloro[2-(díciclohexilfosfino)-3,6-dimetoxi-2'-4'-6'-tri-iso-propil-1,1'-bifenil][2-(2-aminoetil)fenil]paladio (II)
Pd- <i>t</i> Bu-X-Phos-pre-cat	cloro(2-di- <i>tert</i> -butilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio (II),
Pd-X-Phos-pre-cat	aducto de cloro(2-díciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio (II)-metil- <i>tert</i> -butiléter
PPh <sub>3</sub>	trifenilfosfina
P( <i>o</i> Tol) <sub>3</sub>	tri- <i>o</i> -tolilfosfina
c	cuadruplete
Quint./quint.	quintuplete
Rac	racémico
ta/t.a.	temperatura ambiente
TA	tiempo de retención en minutos
s	singlete
sept	septuplete
t	triplete
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio

(continuación)

Abreviatura	Significado
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)metileno]- <i>N</i> -metilmetanaminio
TEA	trietilamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TMS	trimetilsililo
Ts	para toluenosulfonilo; (tosilo)
UPLC	cromatografía líquida de ultra rendimiento
X-Phos	2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo

Se describen procedimientos para la preparación de [1,2,4]-triazolo-[1,5-*a*]-piridinas sustituidas, por ejemplo, en el documento WO 2011/064328 A1, WO 2011/063907 A1, WO 2011/063908 A1, WO 2012/143329 A1, WO 2013/087579 A1 y WO 2014/009219 A1.

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

- 10 A menos que se especifique otra cosa, los sufijos en nombres químicos o fórmulas estructurales tales como "clorhidrato", "trifluoroacetato", "sal sódica", o "x HCl", "x CF<sub>3</sub>COOH", "x Na+", por ejemplo, se entenderán no como una especificación estequiométrica, sino únicamente como una forma de sal.

Esto se aplica de forma análoga a los casos en los que se han obtenido intermedios de síntesis o compuestos ejemplares o sales de los mismos, mediante los procesos de preparación y/o purificación descritos, en forma de solvatos, tal como hidratos con (si se definen) una composición estequiométrica desconocida.

## 15 PROCEDIMIENTOS GENERALES

### Procedimiento general 1A

- 20 El componente básico que contiene [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-amina (1 equiv.), el halogenareno (1,2 equiv.), aducto de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil] paladio (II) metil-*terc*-butiléter (0,04 equiv.), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (0,04 equiv.) y *terc*-butóxido sódico (2,4 equiv.) se mezclaron previamente en una atmósfera de argón. Se añadió tolueno desgasificado (7-10 ml/mmol de amina), y la mezcla se puso en un baño de aceite precalentado de 100-130 °C y se agitó a esta temperatura hasta el consumo de la amina (típicamente 2 - 20 h). Después, la mezcla se diluyó con una solución sat. de carbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente se evaporó para producir un producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice o por HPLC preparativa.

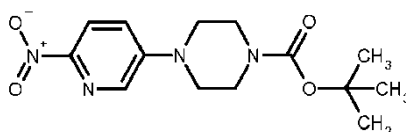
### 25 Procedimiento general 1B

El procedimiento equivale al procedimiento general 1A, pero se usó más catalizador, aducto de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)-fenil] paladio (II) metil-*terc*-butiléter (0,1 equiv.) y 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (0,1 equiv.).

### Síntesis de compuestos intermedios

#### 30 Ejemplo intermedio Int01.01:

#### 4-(6-nitropiridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

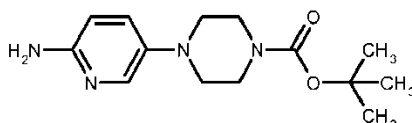


5 Se disolvieron 5-bromo-2-nitropiridina (31,2 g, 154 mmol) y piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (37,2 g, 200 mmol) en DMSO (90 ml), y se añadió trietilamina (27,8 ml, 200 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante una noche, después se enfrió a ta y se vertió en agua. El precipitado se recogió por filtración por succión, se lavó dos veces con agua y *terc*-butil metil éter y se secó al vacío para producir 41,4 g (81 %) del compuesto del título con un 93 % de pureza en forma de cristales de color amarillo.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 1,43 (s, 9H), 3,46 - 3,55 (m, 8H), 7,47 (dd, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,25 (d, 1H).

#### Ejemplo intermedio Int01.02:

#### 4-(6-aminopiridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

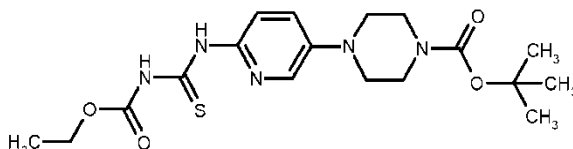


10 Se disolvió 4-(6-nitropiridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (41,3 g, 134 mmol) de ejemplo **Int01.01** en una mezcla de etanol (0,5 l) y acetato de etilo (0,5 l), y se añadió paladio al 10 % sobre carbón (4,10 g). La mezcla se agitó a ta durante 5 h en una atmósfera de hidrógeno (1 bar). Posteriormente, la mezcla se filtró y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se trituró con *terc*-butil metil éter y el producto se recogió por filtración por succión para producir 26,0 g (69 %) del compuesto del título. Las aguas madre se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: gradiente de acetato de etilo al 100 % con respecto a acetato de etilo/metanol, 5:1) para producir 4,2 g más (11 %).

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 1,41 (s, 9H), 2,83 - 2,87 (m, 4H), 3,40-3,44 (m, 4H), 5,45 (s, 2H), 6,39 (d, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,61 (d, 1H).

#### 20 Ejemplo intermedio Int01.03:

#### 4-(6-[(etoxicarbonil)carbamotioil]amino}piridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

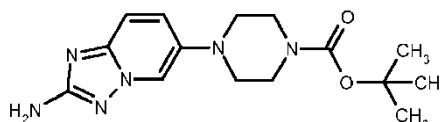


25 Se disolvió 4-(6-aminopiridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (26,0 g, 93,2 mmol) del ejemplo **Int01.02** en dioxano (100 ml) y se añadió lentamente carbonisotiocianatido de etilo (12,2 g, 93,2 mmol) a ta. La mezcla se agitó durante 3 h a ta y después se concentró al vacío. El residuo se trituró con *terc*-butil metil éter, y el precipitado se recogió por filtración por succión para producir 33,5 g (88 %) del compuesto del título en forma de cristales de color castaño.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 1,26 (t, 3H), 1,42 (s, 9H), 3,14 - 3,19 (m, 4H), 3,44 - 3,49 (m, 4H), 4,22 (c, 2H), 7,48 (d, 1H), 8,10 (s a, 1H), 8,49 (s a, 1H), 11,32 (s a, 1H), 12,01 (s a, 1H).

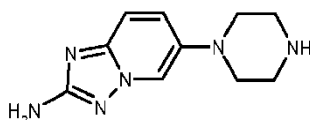
#### 30 Ejemplo intermedio Int01.04:

#### 4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

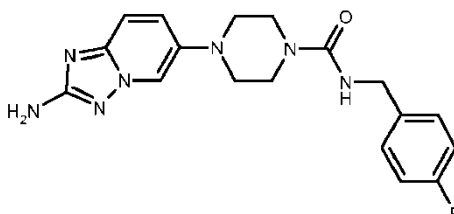


35 A clorhidrato de hidroxilamina (37,6 g, 542 mmol) se le añadieron metanol (189 ml), etanol (182 ml) y N,N-diisopropiletilamina (56,9 ml, 327 mmol), y la suspensión se calentó a 60 °C. Se añadió 4-(6-[(etoxicarbonil)carbamotioil]amino}piridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (38,2 g, 93,4 mmol) del ejemplo **Int01.03**, y el calentamiento a 60 °C continuó durante 6 h. Después, los disolventes se evaporaron, y el residuo se trituró con agua. El precipitado se separó, se trituró con *terc*-butil metil éter, y se recogió por filtración por succión para producir 26,6 g (89 %) del compuesto del título en forma de cristales de color grisáceo.

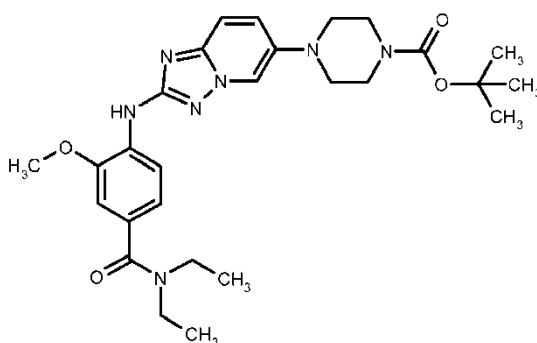
40 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 1,42 (s, 9H), 2,96 - 3,01 (m, 4H), 3,44-3,49 (m, 4H), 5,74 - 5,79 (m, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,37 (dd, 1H), 8,03 (d, 1H).

**Ejemplo intermedio Int01.05:****6-(piperazin-1-il)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**

5 Se suspendió 4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2.00 g, 6,28 mmol) del ejemplo **Int01.04** en DCM (16 ml) y se añadió TFA (4,8 ml, 63 mmol) a ta. La agitación continuó durante 2 h. Posteriormente, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se disolvió de nuevo en acetato de etilo/solución sat. de carbonato sódico. La fase orgánica se separó. La fase acuosa se concentró y el residuo se eluyó con acetato de etilo y metanol. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico. Los disolventes se evaporaron. Se añadieron *terc*-butil metil éter y algunas gotas de metanol, y la mezcla se sonicó. El precipitado se recogió por  
10 filtración por succión para producir 1,12 g (65 %) del compuesto del título en forma de cristales de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 2,80 - 2,85 (m, 4H), 2,90 - 2,96 (m, 4H), 3,41 (s a, 1H), 5,70 - 5,75 (m, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,94 (d, 1H).

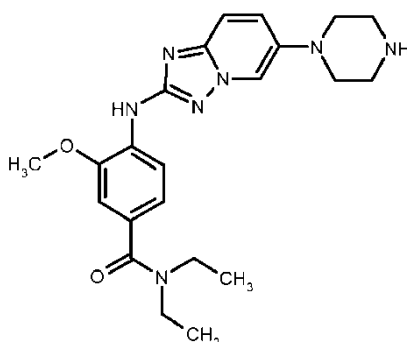
**Ejemplo intermedio Int01.06:****4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(4-fluorobencil)piperazina-1-carboxamida**

15 Se suspendió 6-(piperazin-1-il)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (650 mg, 2,98 mmol) del ejemplo **Int01.05** en THF seco (13 ml) y se enfrió a <5 °C. Se añadió 1-fluoro-4-(isocianatometil)benzene (495 mg, 3,28 mmol), y la agitación continuó durante 2 h. Después, la mezcla se concentró al vacío, y el residuo se trituró con *terc*-butil metil éter. El precipitado se recogió por filtración por succión para producir 1.09 g (96 %) del compuesto del título en forma de cristales de color blanquecino.  
20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 2,97 - 3,03 (m, 4H), 3,46 - 3,51 (m, 4H), 4,23 (d, 2H), 5,76 (s, 2H), 7,09 - 7,16 (m, 2H), 7,20 - 7,32 (m, 4H), 7,40 (dd, 1H), 8,04 (d, 1H).

**Ejemplo intermedio Int01.07:****4-(2-{[4-(diethylcarbamoyl)-2-metoxifenil]amino}[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-6-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo**

25 Siguiendo el procedimiento general 1A, se hizo reaccionar 4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (200 mg, 0,628 mmol) del ejemplo **Int01.04** con 4-bromo-*N,N*-diethyl-3-metoxibenzamida (216 mg, 0,754 mmol) para producir 251 mg (76 %) del compuesto del título.  
30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 1,13 (t, 6H), 1,43 (s, 9H), 3,04 - 3,09 (m, 4H), 3,30 - 3,40 (m, 4H), 3,48 (d, 4H), 3,90 (s, 3H), 6,95 - 6,99 (m, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,27 (dd, 2H).

**Ejemplo intermedio Int01.08:*****N,N*-diethyl-3-metoxi-4-{[6-(piperazin-1-il)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino}benzamida**

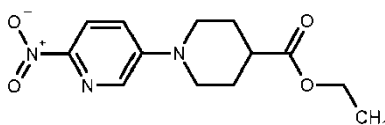


Se añadió 4-(2-([4-(diethylcarbamoyl)-2-methoxyphenyl]amino)[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-6-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (358 mg, 0,684 mmol) del ejemplo **Int01.07** a ácido clorhídrico 4 N enfriado en hielo en dioxano (5.0 ml), y la mezcla se calentó lentamente a ta. Después de agitar durante 3 h, la mezcla se vertió en una solución sat. de carbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente se evaporó para producir 241 mg (83 %) del compuesto del título.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 1,13 (t, 6H), 2,83 - 2,88 (m, 4H), 2,99-3,03 (m, 4H), 3,32 - 3,39 (m, 4H), 3,90 (s, 3H), 6,95 - 6,99 (m, 2H), 7,48 (d, 1 H), 7,55 (dd, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 8,18 (d, 1 H), 8,28 (d, 1 H).

#### Ejemplo intermedio Int02.01:

#### 10 1-(6-Nitropiridin-3-il)piperidina-4-carboxilato de etilo

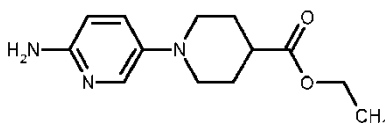


Se disolvieron 5-bromo-2-nitropiridina (10,0 g, 49,3 mmol) y piperidina-4-carboxilato de etilo (10,1 g, 64,0 mmol) en DMSO (30 ml), y se añadió trietilamina (8,93 ml, 64,0 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante una noche, después se enfrió a ta y se vertió en agua. La mezcla se extrajo con *terc*-butil metil éter. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo, 1:1), y el producto se trituró con *terc*-butil metil éter y se recogió por filtración por succión para producir 6.02 g (44 %) del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 1,19 (t, 3H), 1,56 - 1,68 (m, 2H), 1,89-1,97 (m, 2H), 2,68 (tt, 1H), 3,10 - 3,19 (m, 2H), 3,98 - 4,05 (m, 2H), 4,08 (c, 2H), 7,48 (dd, 1 H), 8,13 (d, 1H), 8,25 (d, 1H).

#### 20 Ejemplo intermedio Int02.02:

#### 1-(6-aminopiridin-3-il)piperidina-4-carboxilato de etilo

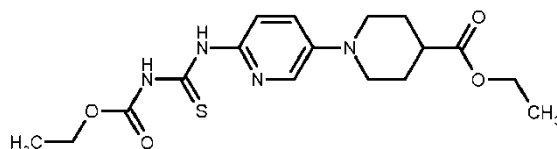


Se disolvió 1-(6-nitropiridin-3-il)piperidina-4-carboxilato de etilo (6.00 g, 21,5 mmol) del ejemplo **Int02.01** en una mezcla 1:1 de etanol y acetato de etilo (100 ml cada vez), y se añadió paladio al 10 % sobre carbón (600 mg). La mezcla se agitó durante 4 h a ta en una atmósfera de hidrógeno (1 bar). Posteriormente, la mezcla se filtró y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se trituró con *terc*-butil metil éter y el producto se recogió por filtración por succión para producir 5,19 g (97 %) del título.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 1,19 (t, 3H), 1,61 - 1,72 (m, 2H), 1,85-1,93 (m, 2H), 2,39 (tt, 1H), 2,58 (td, 2H), 3,28 (dt, 2H), 4,08 (c, 2H), 5,36-5,41 (m, 2H), 6,38 (d, 1 H), 7,15 (dd, 1 H), 7,60 (d, 1 H).

#### 30 Ejemplo intermedio Int02.03:

#### 1-(6-([etoxicarbonil]carbamotioil]amino)piridin-3-il)piperidina-4-carboxilato de etilo



Se disolvió 1-(6-aminopiridin-3-il)piperidina-4-carboxilato de etilo (4,43 g, 17,8 mmol) del ejemplo **Int02.02** en

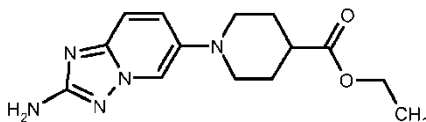


dioxano (50 ml) y se añadió lentamente carbonisotiocianatido de etilo (2,33 g, 17,8 mmol) a ta. La mezcla se agitó a ta durante 3 h y después se concentró al vacío. El residuo se trituró con *tert*-butil metil éter, y el precipitado se recogió por filtración por succión para producir 6,60 g (98 %) del compuesto del título en forma de cristales de color castaño.

- 5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 1,19 (t, 3H), 1,26 (t, 3H), 1,59 - 1,71 (m, 2H), 1,91 (dd, 2H), 2,52 - 2,53 (m, 1H), 2,83 (td, 2H), 3,68 (d, 2H), 4,08 (c, 2H), 4,21 (c, 2H), 7,42 - 7,49 (m, 1 H), 8,09 (s a, 1 H), 8,42 - 8,51 (m, 1 H), 11,30 (s a, 1H), 11,99 (s a, 1H).

#### Ejemplo intermedio Int02.04:

##### 1-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)piperidina-4-carboxilato de etilo

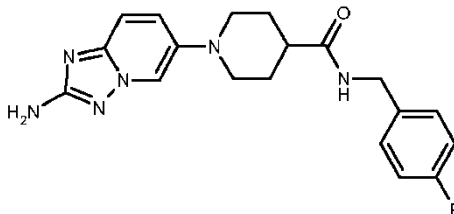


- 10 A clorhidrato de hidroxilamina (8,19 g, 118 mmol) se le añadieron metanol (41,2 ml), etanol (39,6 ml) y N,N-diisopropiletilamina (12,4 ml, 71,2 mmol), y la suspensión se calentó a 60 °C. Se añadió 1-(6-((etoxicarbonil)carbamotioil)amino)piridin-3-il)piperidina-4-carboxilato de etilo (7,74 g, 20,3 mmol) del ejemplo Int02.03, y el calentamiento a 60 °C continuó durante 6 h. Después, los disolventes se evaporaron, y el residuo se recogió en acetato de etilo. La solución se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se cristalizó en *tert*-butil metil éter para producir 4,24 g (70 %) del compuesto del título.

- 15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 1,20 (t, 3H), 1,64 - 1,76 (m, 2H), 1,89-1,97 (m, 2H), 2,46 (cc, 1H), 2,68 (td, 2H), 3,45 (dt, 2H), 4,09 (c, 2H), 5,72-5,76 (m, 2H), 7,23 (d, 1 H), 7,36 (dd, 1 H), 7,99 (d, 1 H).

#### Ejemplo intermedio Int02.05:

- 20 1-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(4-fluorobencil)piperidina-4-carboxamida

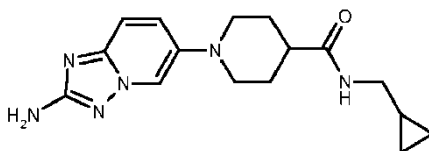


- 25 Se disolvió 1-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)piperidina-4-carboxilato de etilo (200 mg, 0,69 mmol) del ejemplo Int02.04 en 1-(4-fluorofenil)metanamina (3,31 g, 26,4 mmol) y se añadió cloruro de magnesio (33 mg, 0,35 mmol). La mezcla se calentó en un horno microondas durante 1 h a 200 °C. Posteriormente, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución sat. de cloruro de amonio, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/metanol, 5:1) para producir 73 mg (26 %) del compuesto del título.

- 30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 1,67 - 1,86 (m, 4H), 2,30 (tt, 1H), 2,60 (td, 2H), 3,50 - 3,56 (m, 2H), 4,26 (d, 2H), 5,71 - 5,74 (m, 2H), 7,11 - 7,18 (m, 2H), 7,22 (d, 1 H), 7,25 - 7,30 (m, 2H), 7,36 (dd, 1 H), 7,99 (d, 1 H), 8,38 (t, 1 H).

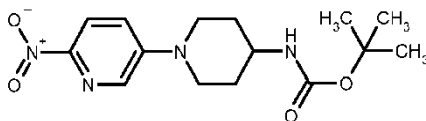
#### Ejemplo intermedio Int02.06:

##### 1-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(ciclopropilmetil)piperidina-4-carboxamida

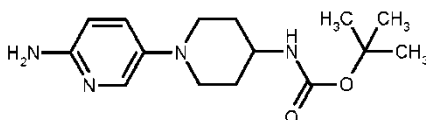


- 35 Se disolvió 1-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)piperidina-4-carboxilato de etilo (500 mg, 1,73 mmol) del ejemplo Int02.04 en 1-ciclopropilmetanamina (2,46 g, 34,6 mmol). Se añadió una gota de tetrafluoroborato de 1-butil-3-metilimidazolio, y la mezcla se calentó en un horno microondas durante 6 h a 200 °C. Posteriormente, la mezcla se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/metanol, 5:1) para producir 364 mg (67 %) del compuesto del título.

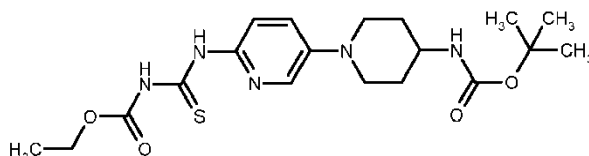
- 40 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 0,11 - 0,17 (m, 2H), 0,36 - 0,42 (m, 2H), 0,83 - 0,94 (m, 1H), 1,64 - 1,81 (m, 4H), 2,23 (tt, 1H), 2,55 - 2,62 (m, 2H), 2,95 (t, 2H), 3,48 - 3,56 (m, 2H), 5,71 - 5,75 (m, 2H), 7,22 (d, 1 H), 7,36 (dd, 1 H), 7,89 (t, 1H), 7,99 (d, 1H).

**Ejemplo intermedio Int03.01:****[1-(6-nitropiridin-3-il)piperidin-4-il]carbamato de *tert*-butilo**

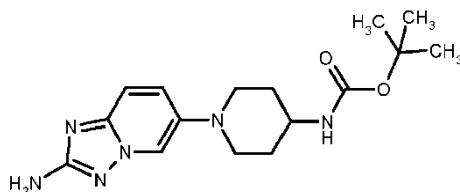
- 5 Se disolvieron 5-bromo-2-nitropiridina (5,00 g, 24,6 mmol) y piperidin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo (6,41 g, 32,0 mmol) en DMSO (15 ml), y se añadió trietilamina (4,46 ml, 32,0 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante una noche, después se enfrió a ta y se vertió en agua. El precipitado se recogió por filtración por succión y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo, 1:1) para producir 6,26 g (64 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.
- 10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 1,35 - 1,46 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,82 (d, 2H), 3,06 - 3,15 (m, 2H), 3,50 - 3,63 (m, 1H), 4,01 (dt, 2H), 6,90 (d, 1H), 7,46 (dd, 1 H), 8,13 (d, 1 H), 8,24 (d, 1 H).

**Ejemplo intermedio Int03.02:****[1-(6-aminopiridin-3-il)piperidin-4-il]carbamato de *tert*-butilo**

- 15 Se disolvió [1-(6-nitropiridin-3-il)piperidin-4-il]carbamato de *tert*-butilo (6,26 g, 19,4 mmol) del ejemplo **Int03.01** en una mezcla de etanol (100 ml), acetato de etilo (100 ml), y DME (100 ml), y se añadió paladio al 10 % sobre carbón (1,94 g). La mezcla se agitó durante una noche a ta en una atmósfera de hidrógeno (1 bar). Posteriormente, la mezcla se filtró y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se trituró con *tert*-butil metil éter y el producto se recogió por filtración por succión para producir 5,37 g (86 %) del compuesto del título con un 91 % de pureza en forma de cristales de color castaño.
- 20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 1,39 (s, 9H), 1,41 - 1,55 (m, 2H), 1,73-1,80 (m, 2H), 2,51 - 2,58 (m, 2H), 3,23 - 3,30 (m, 3H), 5,34 - 5,38 (m, 2H), 6,37 (d, 1 H), 6,83 (d, 1 H), 7,14 (dd, 1 H), 7,59 (d, 1 H).

**Ejemplo intermedio Int03.03:****[(5-{4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]piperidin-1-il}piridin-2-il)carbamoil]carbamato de etilo**

- 25 Se disolvió [1-(6-aminopiridin-3-il)piperidin-4-il]carbamato de *tert*-butilo (5,37 g, 18,4 mmol) del ejemplo **Int03.02** en dioxano (69 ml) y se añadió lentamente carbonisotiocianatidato de etilo (2,41 g, 18,4 mmol) a ta. La mezcla se agitó a ta durante una noche y después se concentró al vacío. El residuo se trituró con *tert*-butil metil éter, y el precipitado se recogió por filtración por succión para producir 8,37 g (95 %) del compuesto del título con un 88 % de pureza.
- 30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 1,26 (t, 3H), 1,39 (s, 9H), 1,38 - 1,55 (m, 2H), 1,76 - 1,83 (m, 2H), 2,74 - 2,84 (m, 2H), 3,36 - 3,47 (m, 1H), 3,65 - 3,73 (m, 2H), 4,21 (c, 2H), 6,86 (d, 1H), 7,41 - 7,48 (m, 1H), 8,05 - 8,10 (m, 1H), 8,40 - 8,49 (m, 1 H).

**Ejemplo intermedio Int03.04:****[1-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)piperidin-4-il]-carbamato de *tert*-butilo**

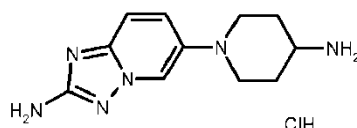
- 35 A clorhidrato de hidroxilamina (7,97 g, 115 mmol) se le añadieron metanol (40.0 ml), etanol (38,5 ml) y *N,N*-diisopropiletilamina (12.0 ml, 69,2 mmol), y la suspensión se calentó a 60 °C. Se añadió [(5-{4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]piperidin-1-il}piridin-2-il)carbamoil]carbamato de etilo (8,37 g, 19,8 mmol) del ejemplo

**Int03.03**, y el calentamiento a 60 °C continuó durante 3 h. Después, los disolventes se evaporaron, y el residuo se trituró con agua. El precipitado se separó, se trituró dos veces con *tert*-butil metil éter, y se recogió por filtración por succión. Se aislaron 4,50 g (64 %) del compuesto del título.

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 1,39 (s, 9H), 1,51 (dd, 2H), 1,77 - 1,85 (m, 2H), 2,60 - 2,69 (m, 2H), 3,33 - 3,39 (m, 1 H), 3,40 - 3,47 (m, 2H), 5,71-5,75 (m, 2H), 6,87 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,97 (d, 1H).

**Ejemplo intermedio Int03.05:**

**Clorhidrato de 6-(4-aminopiperidin-1-il)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**

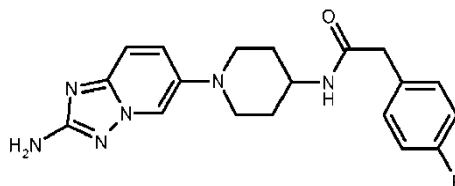


10 Se suspendió [1-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)piperidin-4-il]carbamato de *tert*-butilo (3.00 g, 8,41 mmol) del ejemplo **Int03.04** en dioxano (30 ml) y se añadió ácido clorhídrico (4 N en dioxano, 6,3 ml) a ta. La agitación continuó durante 3 h. Posteriormente, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se trituró con *tert*-butil metil éter. El precipitado se recogió por filtración por succión para producir 3,40 g del compuesto del título en forma de cristales de color blanquecino.

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 1,69 (cd, 2H), 1,97 - 2,07 (m, 2H), 2,84 (t, 2H), 3,14 - 3,27 (m, 1 H), 3,75 (d, 2H), 7,41 (s a, 1 H), 7,61 (d, 1 H), 7,86 (dd, 1 H), 8,34 (s a, 2H), 8,39 (s a, 1 H), 8,43 (d, 1 H).

**Ejemplo intermedio Int03.06:**

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



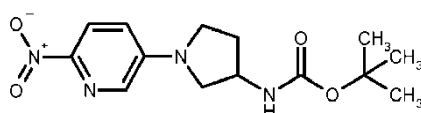
20 Se disolvió ácido (4-fluorofenil)acético (1.01 g, 6,55 mmol) en DCM (57 ml) y DMF (40 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió cloruro de oxalilo (914 mg, 7,20 mmol), y la mezcla se agitó durante 10 min. Se añadieron clorhidrato de 6-(4-aminopiperidin-1-il)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (2.00 g, 6,55 mmol) del ejemplo **Int03.05** y *N,N*-diisopropil etilamina (4,56 ml, 26,2 mmol), y la mezcla se calentó a ta. Después del consumo del material de partida, la mezcla se diluyó con una solución sat. de carbonato sódico y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución tampón (pH 2), una solución sat. de bicarbonato sódico y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente se evaporó. El producto se purificó por HPLC preparativa (Reprosil C18 10 μm 470 x 50: gradiente de agua (ácido fórmico al 0,5 %)/metanol, 70:30 a 40:60) para producir 218 mg (9 %) del compuesto del título.

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 1,48 - 1,59 (m, 2H), 1,79 - 1,87 (m, 2H), 2,71 (td, 2H), 3,33 - 3,37 (m, 1 H), 3,41 - 3,48 (m, 2H), 3,60 - 3,71 (m, 1 H), 5,71 - 5,75 (m, 2H), 7,09 - 7,15 (m, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,26 - 7,31 (m, 2H), 7,36 (dd, 1 H), 7,99 (d, 1 H), 8,09 (d, 1H), 8,15 (s a, 1H).

30

**Ejemplo intermedio Int04.01:**

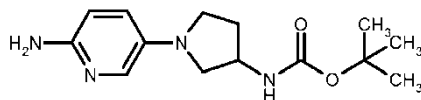
**[1-(6-nitropiridin-3-il)pirrolidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo**



35 Se disolvieron 5-bromo-2-nitropiridina (10,0 g, 49,3 mmol) y pirrolidin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (11,9 g, 64,0 mmol) en DMSO (30 ml), y se añadió trietilamina (8,93 ml, 64,0 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 5 h, después se enfrió a ta y se vertió en agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente se evaporó. El residuo se trituró con acetato de etilo, y el precipitado se recogió por filtración por succión. Las aguas madre se purificaron por HPLC preparativa para producir un segundo extracto. Se obtuvieron 10,5 g (69 %) del compuesto del título.

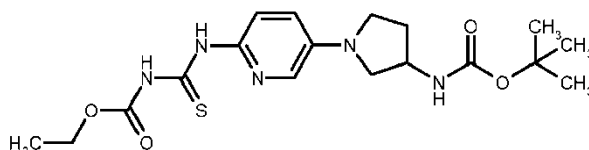
40 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 1,39 (s, 9H), 1,82 - 1,91 (m, 1H), 2,07-2,16 (m, 1 H), 3,17 (dd, 1 H), 3,29 - 3,37 (m, 1 H), 3,42 - 3,50 (m, 1 H), 3,55 (dd, 1 H), 4,05 - 4,14 (m, 1 H), 6,42 (d, 1 H), 7,20 (d, 1 H), 7,62 (dd, 1 H), 8,11 (d, 1 H).

**Ejemplo intermedio Int04.02:**

**[1-(6-aminopiridin-3-il)pirrolidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo**

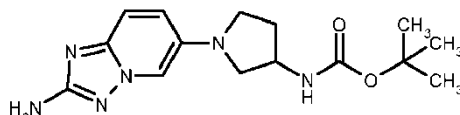
Se disolvió [1-(6-nitropiridin-3-il)pirrolidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo (8,87 g, 28,8 mmol) del ejemplo **Int04.01** en una mezcla 1:1 de etanol y acetato de etilo (130 ml cada vez), y se añadió paladio al 10 % sobre carbón (887 mg). La mezcla se agitó durante 4 h a ta en una atmósfera de hidrógeno (1 bar). Posteriormente, la mezcla se filtró y el disolvente se retiró al vacío para producir 7,72 g (96 %) del título en forma de cristales de color grisáceo.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 1,39 (s, 9H), 1,76 - 1,86 (m, 1H), 2,06-2,16 (m, 1H), 2,89 (dd, 1H), 3,05 - 3,13 (m, 1H), 3,20 (td, 1H), 3,30 - 3,36 (m, 1H), 4,03 - 4,14 (m, 1H), 5,02 - 5,07 (m, 2H), 6,39 (d, 1H), 6,82 (dd, 1H), 7,13 (d, 1 H), 7,31 (d, 1 H).

**10 Ejemplo intermedio Int04.03:****[(5-{3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]pirrolidin-1-il}piridin-2-il)-carbamoil]carbamato de etilo**

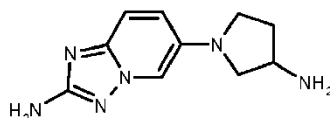
Se disolvió [1-(6-aminopiridin-3-il)pirrolidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo (7,70 g, 27,7 mmol) del ejemplo **Int04.02** en dioxano (100 ml) y se añadió lentamente carbonisotiocianatido de etilo (3,63 g, 27,7 mmol) a ta. La mezcla se agitó a ta durante una noche y después se concentró al vacío. El residuo se trituró con *tert*-butil metil éter, y el precipitado se recogió por filtración por succión para producir 10,4 g (92 %) del compuesto del título en forma de cristales ligeramente de color verde oliva.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 1,26 (t, 3H), 1,39 (s, 9H), 1,84 - 1,94 (m, 1H), 2,10 - 2,19 (m, 1H), 3,07 (dd, 1H), 3,23 - 3,31 (m, 1H), 3,35 - 3,42 (m, 1H), 3,49 (dd, 1H), 4,12 - 4,18 (m, 1H), 4,21 (c, 2H), 6,97 - 7,03 (m, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 8,34 - 8,40 (m, 1H), 11,22 (s a, 1H), 11,91 (s a, 1H).

**Ejemplo intermedio Int04.04:****[1-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)pirrolidin-3-il]-carbamato de *tert*-butilo**

A clorhidrato de hidroxilamina (10,2 g, 147 mmol) se le añadieron metanol (51,3 ml), etanol (49,4 ml) y N,N-diisopropiletilamina (15,4 ml, 88,6 mmol), y la suspensión se calentó a 60 °C. Se añadió [(5-{3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]pirrolidin-1-il}piridin-2-il)carbamoil]carbamato de etilo (10,4 g, 25,3 mmol) del ejemplo **Int04.03**, y el calentamiento a 60 °C continuó durante una noche. Después, los disolventes se evaporaron, y el residuo se trituró con agua. El precipitado se recogió por filtración por succión, se trituró con *tert*-butil metil éter y se recogió para producir 6,90 g (86 %) del compuesto del título.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 1,39 (s, 9H), 1,82 - 1,92 (m, 1H), 2,10-2,20 (m, 1H), 2,99 (dd, 1H), 3,15 - 3,23 (m, 1H), 3,26 - 3,32 (m, 1H), 3,43 (dd, 1H), 4,09 - 4,19 (m, 1H), 5,59 - 5,66 (m, 2H), 7,04 (dd, 1H), 7,18 (s a, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,68 (d, 1H).

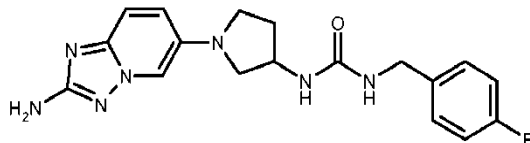
**Ejemplo intermedio Int04.05:****Clorhidrato de 6-(3-aminopirrolidin-1-il)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**

Se disolvió [1-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)pirrolidin-3-il]-carbamato de *tert*-butilo (6,90 g, 21,7 mmol) del ejemplo **Int04.04** en DCM (56 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (16,7 ml). La mezcla se agitó durante 2 h a ta y después se diluyó con una solución sat. de carbonato sódico. La fase acuosa se lavó una vez con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se concentró al vacío y el residuo se trató con metanol. La fase metanólica se concentró al vacío. El residuo se trató con DCM/metanol (10:1) y la fase líquida se concentró. El residuo se trató con dioxano/THF, y se añadió ácido clorhídrico 4 N en dioxano. La mezcla se concentró al vacío, y el residuo se usó sin

purificación adicional.

**Ejemplo intermedio Int04.06:**

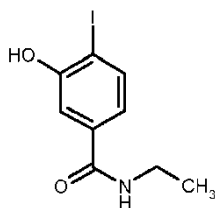
**1-[1-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)pirrolidin-3-il]-3-(4-fluoro-bencil)urea**



- 5 Se suspendió 6-(3-aminopirrolidin-1-il)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (2,47 g, 7,77 mmol) del ejemplo **Int04.05** en THF seco (40 ml) y se enfrió a <5 °C. Se añadió 1-fluoro-4-(isocianatometil)benceno (1,29 g, 8,55 mmol). Después de 10 min, la mezcla se calentó a ta y la agitación continuó durante 2 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución sat. de cloruro de amonio. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título.
- 10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 1,83 (d, 1 H), 2,19 (d, 1 H), 3,01 (dd, 1 H), 3,16 - 3,26 (m, 1H), 3,28 - 3,36 (m, 1H), 3,43 (dd, 1H), 4,19 (d, 2H), 4,29 (d, 1H), 5,70 (s a, 2H), 6,29 (t, 1H), 6,33 (d, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,13 (t, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,28 (dd, 2H), 7,73 (d, 1H).

**Ejemplo intermedio Int05.01:**

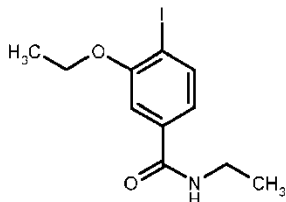
- 15 **N-etil-3-hidroxi-4-yodobenzamida**



- Se disolvió ácido 3-hidroxi-4-yodobenzoico (documento WO2006/18325) (3,00 g, 11,4 mmol) en THF (50 ml) y se añadieron etilamina (solución 2 M en THF, 6,8 ml, 13,6 mmol), N-etil-diisopropilamina (1,76 g, 13,6 mmol) y HATU (5,18 g, 13,6 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a ta. Posteriormente, se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con ½ solución acuosa sat. de cloruro de amonio, una solución acuosa sat. de bicarbonato sódico, y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente se evaporó. El residuo se trituró con DCM, y el precipitado se recogió por filtración por succión para producir 1,67 g (rendimiento del 49 %) del compuesto del título.
- 20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d 6) : δ [ppm]= 1,10 (t, 3H), 3,20 - 3,28 (m, 2H), 7,04 (dd, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 8,42 (t, 1H), 10,52 (s a, 1H).
- 25

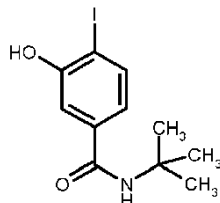
**Ejemplo intermedio Int05.02:**

**3-etoxi-N-etil-4-yodobenzamida**



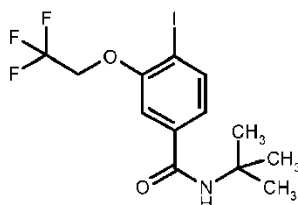
- Se calentó una mezcla de N-etil-3-hidroxi-4-yodobenzamida (1,00 g, 3,44 mmol) de ejemplo **Int05.01**, yodoetano (563 mg (3,61 mmol), carbonato potásico (950 mg, 6,88 mmol) y acetonitrilo (0,29 ml) en DMF (7,3 ml) en un horno microondas durante 30 min a 150 °C. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron tres veces con una solución sat. de cloruro de amonio y después con una solución sat. de bicarbonato sódico y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron para producir 967 mg (88 %) del compuesto del título.
- 30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 1,12 (t, 3H), 1,39 (t, 3H), 3,28 (cd, 2H), 4,14 (c, 2H), 7,21 (dd, 1 H), 7,37 (d, 1 H), 7,85 (d, 1 H), 8,52 (t, 1 H).
- 35

**Ejemplo intermedio Int06.01:**

***N*-*tert*-butil-3-hidroxi-4-yodobenzamida**

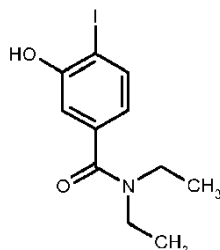
Se disolvió ácido 3-hidroxi-4-yodobenzoico (documento WO2006/18325) (3.00 g, 11,4 mmol) en THF (50 ml) y se añadieron *tert*-butilamina (997 mg, 13,6 mmol), *N*-etil-diisopropilamina (1,76 g, 13,6 mmol) y HATU (5,18 g, 13,6 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a ta. Posteriormente, se diluyó con acetato de etilo (400 ml) y se lavó con una solución acuosa sat. de bicarbonato sódico, una solución de cloruro de amonio, solución tampón (pH 2), y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: gradiente de ciclohexano/acetato de etilo de 4:1 a 1:1) para producir 2,5 g (rendimiento del 60 %, 88 % de pureza) del compuesto del título.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 1,35 (s, 9H), 7,00 (dd, 1 H), 7,24 (d, 1 H), 7,68 - 7,72 (m, 2H), 10,49 (s a, 1 H).

**Ejemplo intermedio Int06.02:*****N*-*tert*-butil-4-yodo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida**

Se disolvió *N*-*tert*-butil-3-hidroxi-4-yodobenzamida (**Int06.01**) (1,20 g, 3,76 mmol) en DMF (7,8 ml) y acetonitrilo (0,3 ml), y se añadieron carbonato potásico (1,04 g, 7,52 mmol) y trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (916 mg, 3,95 mmol). La mezcla se calentó en un horno microondas durante 30 min a 150 °C. Posteriormente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron tres veces con una solución acuosa de cloruro de amonio, después con una solución acuosa sat. de bicarbonato sódico y con salmuera. Se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente se evaporó para producir 1,43 g (93 %) del compuesto del título en forma de cristales de color blanco.

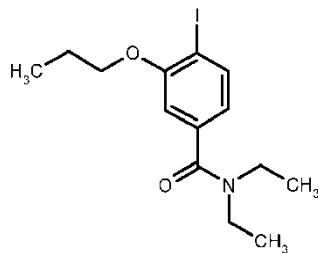
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 1,38 (s, 9H), 4,91 (c, 2H), 7,28 (dd, 1H), 7,45 (d, 1 H), 7,78 (s a, 1 H), 7,87 (d, 1 H).

**Ejemplo intermedio Int07.01:*****N,N*-dietil-3-hidroxi-4-yodobenzamida**

Se disolvió ácido 3-hidroxi-4-yodobenzoico (documento WO2006/18325) (10.0 g, 37,9 mmol) en una mezcla de DCM (75 ml) y DMF (50 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió cloruro de oxalilo (7,21 g, 56,8 mmol), y la mezcla se agitó durante 10 min. Posteriormente, se añadió dietilamina (6,93 g, 94,7 mmol), y la mezcla se calentó a t.a. y se agitó durante 1,5 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa de tampón (pH 2), una solución sat. de bicarbonato sódico, y salmuera, después se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente se evaporó. El compuesto del título (8,40 g, 66 %) se obtuvo en forma de un aceite.

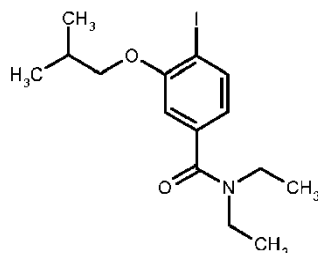
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 1,07 (s a, 6H), 3,16 (s a, 2H), 3,39 (s a, 2H), 6,55 (dd, 1H), 6,80 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 10,56 (s a, 1H).

**Ejemplo intermedio Int07.02:**

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

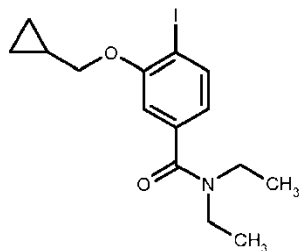
Se disolvió *N,N*-dietil-3-hidroxi-4-yodobenzamida (**Int07.01**) (630 mg, 1,97 mmol) en DMF (4,2 ml) y acetonitrilo (0,17 ml), y se añadieron carbonato potásico (546 mg, 3,95 mmol) y 1-yodopropano (352 mg, 2,07 mmol). La mezcla se calentó durante 30 min en un horno microondas a 150 °C. Posteriormente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron tres veces con una solución acuosa de cloruro de amonio, después con una solución acuosa sat. de bicarbonato sódico y con salmuera. Se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente se evaporó para producir 670 mg (94 %) del compuesto del título en forma de un aceite.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 1,00 - 1,18 (m, 6H), 1,03 (t, 3H), 1,69-1,80 (m, 2H), 3,10 - 3,25 (m, 2H), 3,35 - 3,47 (m, 2H), 4,02 (t, 2H), 6,69 (dd, 1 H), 6,90 (d, 1 H), 7,80 (d, 1 H).

**Ejemplo intermedio Int07.03:*****N,N*-dietil-4-yodo-3-(2-metilpropoxi)benzamida**

Se calentaron *N,N*-dietil-3-hidroxi-4-yodobenzamida (424 mg, 1,33 mmol) del ejemplo **Int07.01**, 1-yodo-2-metilpropano (257 mg, 1,40 mmol) y carbonato potásico (367 mg, 2,66 mmol) se calentaron en una mezcla de acetonitrilo (0,11 ml) y DMF (2,7 ml) en un horno microondas durante 30 min a 150 °C. Después, se añadió más cantidad de 1-yodo-2-metilpropano (257 mg, 1,40 mmol), y la mezcla se calentó durante 30 min más. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución sat. de cloruro de amonio, una solución sat. de bicarbonato sódico y salmuera. Después, se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente se evaporó para producir 320 mg (59 %) del compuesto del título.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 1,03 (d, 6H), 1,04 - 1,20 (m, 6H), 1,96-2,11 (m, 1H), 3,17 (s a, 2H), 3,41 (s a, 2H), 3,84 (d, 2H), 6,69 (dd, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,80 (d, 1H).

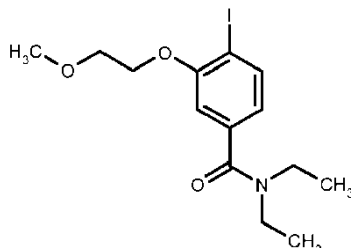
**Ejemplo intermedio Int07.04:****3-(ciclopropilmetoxi)-*N,N*-dietil-4-yodobenzamida**

Se disolvió *N,N*-dietil-3-hidroxi-4-yodobenzamida **Int07.01** (618 mg, 1,94 mmol) en DMF (2,7 ml) y acetonitrilo (0,1 ml), y se añadieron carbonato potásico (535 mg, 3,87 mmol) y 1-(bromometil)ciclopropano (275 g, 2,03 mmol). La mezcla se calentó durante 30 min en un horno microondas a 150 °C. Posteriormente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron tres veces con una solución acuosa de cloruro de amonio, después con una solución acuosa sat. de bicarbonato sódico y con salmuera. Se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente se evaporó para producir 498 mg (63 %) del compuesto del título en forma de un aceite.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 0,34 - 0,40 (m, 2H), 0,54 - 0,60 (m, 2H), 0,99 - 1,08 (m, 3H), 1,09 - 1,16 (m, 3H), 1,17 - 1,28 (m, 1H), 3,09 - 3,23 (m, 2H), 3,35 - 3,45 (m, 2H), 3,94 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,80 (d, 1H).

#### Ejemplo intermedio Int07.05:

##### 5 ***N,N*-dietil-4-yodo-3-(2-metoxietoxi)benzamida**

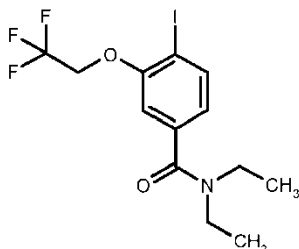


Se disolvió *N,N*-dietil-3-hidroxi-4-yodobenzamida **Int07.01** (423 mg, 1,33 mmol) en DMF (2,8 ml) y acetonitrilo (0,11 ml), y se añadieron carbonato potásico (366 mg, 2,65 mmol) y 1-bromo-2-metoxietano (193 mg, 1,39 mmol). La mezcla se calentó durante 30 min en un horno microondas a 150 °C. Posteriormente, se añadió más cantidad de 1-bromo-2-metoxietano (193 mg, 1,39 mmol), y la mezcla se calentó durante 30 min más. Posteriormente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron tres veces con una solución acuosa de cloruro de amonio, después con una solución acuosa sat. de bicarbonato sódico y con salmuera. Se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente se evaporó para producir 470 mg (94 %) del compuesto del título en forma de un aceite.

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

#### Ejemplo intermedio Int07.06:

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

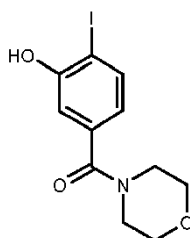


20 Se disolvió *N,N*-dietil-3-hidroxi-4-yodobenzamida **Int07.01** (1,00 g, 3,13 mmol) en DMF (6,5 ml) y acetonitrilo (0,26 ml), y se añadieron carbonato potásico (866 mg, 6,27 mmol) y trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (764 mg, 3,29 mmol). La mezcla se calentó durante 30 min en un horno microondas a 150 °C. Posteriormente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron tres veces con una solución acuosa de cloruro de amonio, después con una solución acuosa sat. de bicarbonato sódico y con salmuera. Se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente se evaporó para producir 1,25 g (99 %) del compuesto del título en forma de un aceite.

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 0,99 - 1,18 (m, 6H), 3,11 - 3,22 (m, 2H), 3,36 - 3,47 (m, 2H), 4,89 (c, 2H), 6,79 (dd, 1 H), 7,11 (d, 1 H), 7,86 (d, 1 H).

#### Ejemplo intermedio Int08.01:

##### 30 **(3-hidroxi-4-yodofenil)(morfolin-4-il)metanona**



Se disolvió ácido 3-hidroxi-4-yodobenzoico (documento WO2006/18325) (15,0 g, 56,8 mmol) en una mezcla de DCM

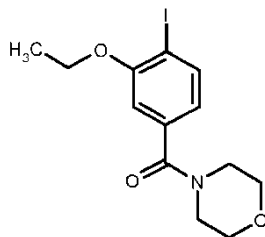


(131 ml) y DMF (92 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió cloruro de oxalilo (10,8 g, 85,2 mmol), y la mezcla se agitó durante 10 min. Posteriormente, se añadió morfolina (34,6 g, 398 mmol), y la mezcla se calentó a t.a. Después, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. La fase acuosa se acidificó a pH 2 con ácido clorhídrico acuoso 4 N, y la fase orgánica se separó. Se lavó dos veces con agua (pH 2), una solución acuosa de bicarbonato sódico (pH 8), salmuera, y una solución conc. de cloruro de amonio. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente se evaporó. El residuo se trituró con *tert*-butil metil éter y se recogió por filtración por succión para producir 14,8 g (78 %) del compuesto del título.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 3,57 (s a., 8H), 6,61 (dd, 1 H), 6,86 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 10,61 (s a, 1H).

#### Ejemplo intermedio Int08.02:

#### 10 (3-etoxi-4-yodofenil)(morfolin-4-il)metanona

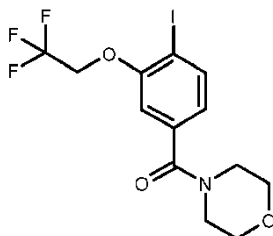


Una mezcla de (3-hidroxi-4-yodofenil)(morfolin-4-il)metanona (1,00 g, 3,00 mmol) del ejemplo **Int08.01**, yodoetano (492 mg (3,15 mmol), carbonato potásico (830 mg, 6,00 mmol) y acetonitrilo (0,26 ml) en DMF (6,4 ml) se calentó en un horno microondas durante 30 min a 150 °C. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron tres veces con una solución sat. de cloruro de amonio y después con una solución sat. de bicarbonato sódico y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron para producir 1,05 g (97 %) del compuesto del título.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 1,36 (t, 3H), 3,47 - 3,70 (m, 8H), 4,12 (c, 2H), 6,75 (dd, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,82 (d, 1H).

#### 20 Ejemplo intermedio Int08.03:

#### [4-yodo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil](morfolin-4-il)metanona

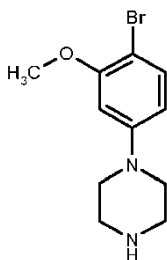


Se disolvió (3-hidroxi-4-yodofenil)(morfolin-4-il)metanona, **Int08.01**, (2,00 g, 6,00 mmol) en DMF (12,4 ml) y acetonitrilo (0,5 ml), y se añadieron carbonato potásico (1,66 g, 1,66 mmol) y trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (1,46 g, 6,30 mmol). La mezcla se calentó durante 30 min en un horno microondas a 150 °C. Posteriormente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron tres veces con una solución acuosa de cloruro de amonio, después con una solución acuosa sat. de bicarbonato sódico y con salmuera. Se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente se evaporó para producir 2,47 g (99 %) del compuesto del título en forma de un aceite.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 3,47 - 3,71 (m, 8H), 4,89 (c, 2H), 6,86 (dd, 1 H), 7,15 (d, 1 H), 7,88 (d, 1 H).

#### Ejemplo intermedio Int09.01:

#### 1-(4-bromo-3-metoxifenil)piperazina

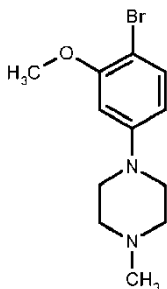


Se añadieron diclorhidrato de 1-(3-metoxifenil)piperazina (11,97 g, 45,1 mmol) y acetato sódico (4,07 g, 49,7 mmol) a una mezcla de agua (77 ml) y ácido acético glacial (360 ml) a 5 °C. Se añadió lentamente bromo (7,93 g, 49,7 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. Posteriormente, los disolventes se retiraron al vacío. Este residuo se

5 disolvió en acetato de etilo y se lavó con una solución 1 N de hidróxido sódico. La fase orgánica se secó (sulfato sódico) y el disolvente se evaporó. La separación por HPLC dio 4,39 g del compuesto del título.  
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 2,79 - 2,83 (m, 4H), 3,03 - 3,08 (m, 4H), 3,33 (s a, 1H), 3,81 (s, 3H), 6,42 (dd, 1H), 6,59 (d, 1H), 7,30 (d, 1H).

#### Ejemplo intermedio Int09.02:

##### 1-(4-bromo-3-metoxifenil)-4-metilpiperazina

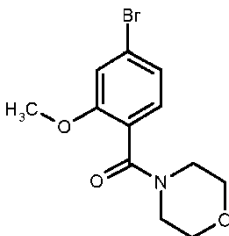


10 A una solución agitada de **Int09.01** (1,0 g, 3,69 mmol) en metanol (60 ml) se le añadió ácido acético (0,42 ml) y después de 5 min, cianoborohidruro sódico (463 mg, 7,38 mmol). Después de 5 min más, se añadió una solución de formaldehído (33 % en agua; 0,59 ml, 7,38 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 16 h. Posteriormente, los disolventes se retiraron al vacío. Este residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con una

15 solución 1 N de hidróxido sódico. La fase orgánica se secó (sulfato sódico) y el disolvente se evaporó. La cristalización de pentanos/*terc*-butil metil éter dio 961 mg (91 %) del compuesto del título.  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 2,21 (s, 3H), 2,41 - 2,46 (m, 4H), 3,12-3,17 (m, 4H), 3,81 (s, 3H), 6,44 (dd, 1 H), 6,61 (d, 1 H), 7,30 (d, 1 H).

#### Ejemplo intermedio Int10.01:

##### 20 (4-bromo-2-metoxifenil)(morfolin-4-il)metanona

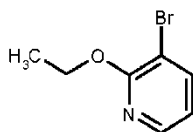


25 Se enfrió ácido 4-bromo-2-metoxibenzoico (documento WO2010/71741) (2,00 g, 8,66 mmol) en DCM (20 ml) y DMF (14 ml) enfrió a 0 °C y se trató con dicloruro de etanodioilo (1,65 g, 13,0 mmol) y se agitó durante 10 min. Posteriormente, se añadió morfolina (1,89 g, 21,6 mmol), y la mezcla se calentó a ta. Después del consumo del material de partida, se añadió agua, y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución tampón (pH 2), una solución sat. de bicarbonato sódico y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó para producir 2,30 g (89 %) del compuesto del título.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 3,08 - 3,13 (m, 2H), 3,49 (t, 2H), 3,56-3,65 (m, 4H), 3,83 (s, 3H), 7,16 (d, 1 H), 7,20 (dd, 1 H), 7,30 (d, 1 H).

#### 30 Ejemplo intermedio Int11.01:

##### 3-bromo-2-etoxipiridina



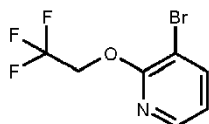
35 Se disolvió 3-bromo-2-cloropiridina (10,0 g, 52,0 mmol) en etanol (100 ml) y se añadió una solución de etilato sódico en etanol (70,8 ml, 21 %). La mezcla se calentó a reflujo durante una noche. Después, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa sat. de cloruro de amonio. La fase

orgánica se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo, 10:1) para producir 7,26 g (69 %) de un aceite de color amarillo.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 1,34 (t, 3H), 4,37 (c, 2H), 6,93 (dd, 1H), 8,02 (dd, 1 H), 8,15 (dd, 1H).

### 5 Intermedio Ejemplo Int11.02:

#### 3-bromo-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina



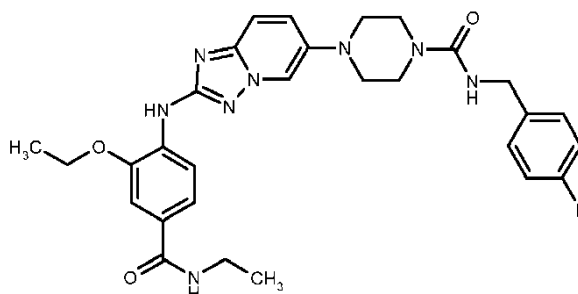
Se disolvió 2,2,2-trifluoroetanol (7,80 g, 77,9 mmol) en THF (200 ml) y se añadió hidruro sódico (3,12 g, 77,9 mmol, 60 % en aceite mineral). La mezcla se agitó durante 30 min a ta. La solución se enfrió posteriormente a <5 °C y se añadió 3-bromo-2-cloropiridina (3,00 g, 15,6 mmol) como una solución en THF (10 ml). La mezcla se calentó durante 48 h a 50 °C. Se añadió una solución acuosa sat. de cloruro de amonio, y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se diluyó en acetato de etilo y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo, 20:1) para producir 2,55 g (rendimiento del 64 %) del compuesto del título en forma de un aceite.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 5,07 (c, 2H), 7,09 (dd, 1H), 8,15 (dd, 1H), 8,21 (dd, 1H).

### Compuestos de la presente invención

#### Ejemplo01.01

#### 20 4-(2-{[2-etoxi-4-(etilcarbamoyl)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-6-il)-N-(4-fluorobencil)piperazina-1-carboxamida

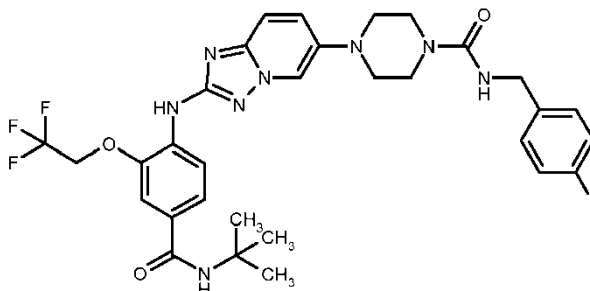


Seguendo el procedimiento general 1A, se hicieron reaccionar 4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(4-fluorobencil)piperazina-1-carboxamida (100 mg, 0,27 mmol) del ejemplo **Int01.06** y 3-etoxi-N-etil-4-yodobenzamida (109 mg, 0,33 mmol) del ejemplo **Int05.02** para dar 100 mg (65 %) del compuesto del título.

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 1,13 (t, 3H), 1,45 (t, 3H), 3,06 - 3,11 (m, 4H), 3,28 (c, 2H), 3,48 - 3,54 (m, 4H), 4,19 (c, 2H), 4,24 (d, 2H), 7,09 - 7,17 (m, 2H), 7,25 (t, 1 H), 7,28 - 7,33 (m, 2H), 7,46 - 7,54 (m, 3H), 7,62 (dd, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 8,28 - 8,33 (m, 3H).

#### Ejemplo01.02

#### 30 4-(2-{[4-(terc-butylcarbamoyl)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]amino}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(4-fluorobencil)piperazina-1-carboxamida

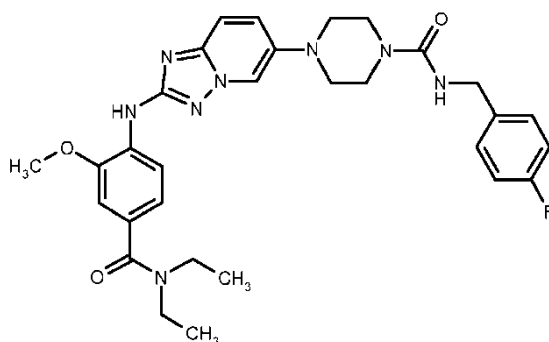


Seguendo el procedimiento general 1A, se hicieron reaccionar 4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(4-fluorobencil)piperazina-1-carboxamida (100 mg, 0,27 mmol) del ejemplo **Int01.06** y N-terc-butyl-4-yodo-3-(2,2,2-

trifluoroetoxi)benzamida (130 mg, 0,33 mmol) del ejemplo **Int06.02** para dar 93 mg (52 %) del compuesto del título.  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 1,40 (s, 9H), 3,06 - 3,11 (m, 4H), 3,50 (d, 4H), 4,24 (d, 2H), 4,94 (c, 2H), 7,10 - 7,16 (m, 2H), 7,24 (t, 1H), 7,28 - 7,33 (m, 2H), 7,51 - 7,60 (m, 4H), 7,63 (dd, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 8,29 - 8,33 (m, 2H).

#### 5 Ejemplo01.03

**4-(2-([4-(dietilcarbamoil)-2-metoxifenil]amino)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(4-fluorobencil)piperazina-1-carboxamida**

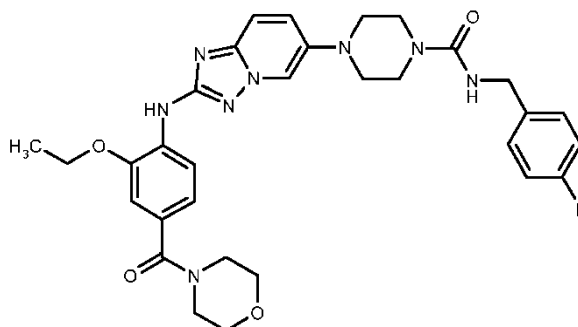


10 Se suspendió *N,N*-dietil-3-metoxi-4-[[6-(piperazin-1-il)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-amino]benzamida (70 mg, 0,17 mmol) del ejemplo **Int01.08** en THF seco (1 ml). Se añadió 1-fluoro-4-(isocianatometil)benceno (27 mg, 0,18 mmol), y la agitación continuó durante 1 h. Después, la mezcla se concentró al vacío. El producto se aisló después de la cromatografía de capa fina sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH, 20:1) para producir 48 mg (51 %) del compuesto del título en forma de cristales de color blanquecino.

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 1,13 (t, 6H), 3,06 - 3,10 (m, 4H), 3,31-3,40 (m, 4H), 3,48 - 3,53 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 4,22 - 4,26 (m, 2H), 6,96 - 6,99 (m, 2H), 7,09 - 7,16 (m, 2H), 7,24 (t, 1 H), 7,27 - 7,33 (m, 2H), 7,50 (d, 1 H), 7,60 (dd, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 8,26 - 8,29 (m, 2H).

#### Ejemplo01.04

**4-(2-([2-etoxi-4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]amino)[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-6-il)-N-(4-fluorobencil)piperazina-1-carboxamida**

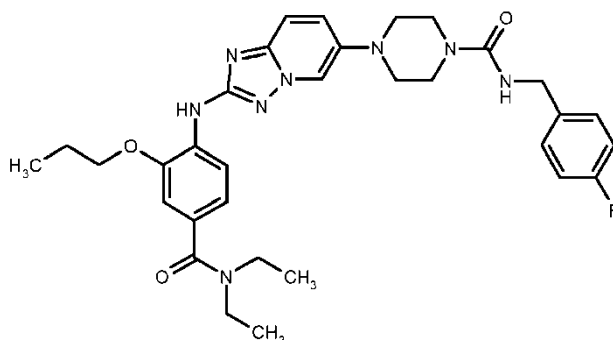


20 Siguiendo el procedimiento general 1B, se hicieron reaccionar 4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(4-fluorobencil)piperazina-1-carboxamida (82 mg, 0,22 mmol) del ejemplo **Int01.06** y (3-etoxi-4-yodofenil)(morfolin-4-il)metanona (120 mg, 0,33 mmol) del ejemplo **Int08.02** para dar 65 mg (47 %) del compuesto del título.

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 1,43 (t, 3H), 3,05 - 3,10 (m, 4H), 3,48-3,54 (m, 8H), 3,58 - 3,63 (m, 4H), 4,17 (c, 2H), 4,22 - 4,26 (m, 2H), 7,02 - 7,05 (m, 2H), 7,10 - 7,16 (m, 2H), 7,24 (t, 1 H), 7,27 - 7,33 (m, 2H), 7,51 (d, 1 H), 7,61 (dd, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,31 (d, 1H).

#### Ejemplo01.05

**4-(2-([4-(dietilcarbamoil)-2-propoxifenil]amino)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(4-fluorobencil)piperazina-1-carboxamida**

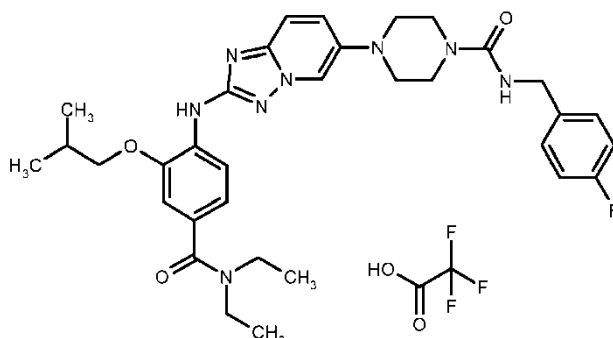


Seguendo el procedimiento general 1A, se hicieron reaccionar 4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(4-fluorobencil)piperazina-1-carboxamida (100 mg, 0,27 mmol) del ejemplo **Int01.06** y *N,N*-dietil-4-yodo-3-propoxibenzamida (117 mg, 0,33 mmol) del ejemplo **Int07.02** para dar 83 mg (51 %) del compuesto del título.

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 1,03 (t, 3H), 1,09 - 1,16 (m, 6H), 1,83 (sxt, 2H), 3,04 - 3,11 (m, 4H), 3,31 - 3,38 (m, 4H), 3,47 - 3,54 (m, 4H), 4,06 (t, 2H), 4,24 (d, 2H), 6,95 - 6,99 (m, 2H), 7,13 (t, 2H), 7,24 (t, 1H), 7,30 (dd, 2H), 7,50 (d, 1 H), 7,61 (dd, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 8,26 - 8,31 (m, 2H).

#### Ejemplo01.06

10 **Trifluoroacetato de 4-(2-[[4-(dietilcarbamoil)-2-(2-metilpropoxi)fenil]amino][1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(4-fluorobencil)piperazina-1-carboxamida**

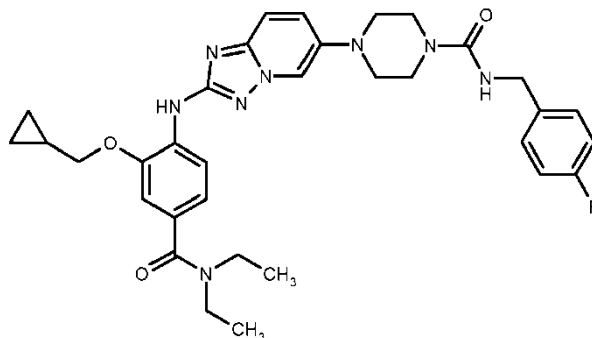


Seguendo el procedimiento general 1A, se hicieron reaccionar 4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(4-fluorobencil)piperazina-1-carboxamida (82 mg, 0,22 mmol) del ejemplo **Int01.06** y *N,N*-dietil-4-yodo-3-(2-metilpropoxi)benzamida (100 mg, 0,27 mmol) del ejemplo **Int07.03** para dar 7 mg (4 %) del compuesto del título.

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 1,03 (d, 6H), 1,12 (t, 6H), 2,14 (spt, 1 H), 3,05 - 3,11 (m, 4H), 3,47 - 3,53 (m, 4H), 3,60 - 3,74 (m, 5H), 3,89 (d, 2H), 4,22 - 4,26 (m, 2H), 6,95 - 6,99 (m, 2H), 7,09 - 7,16 (m, 2H), 7,24 (t, 1 H), 7,27 - 7,33 (m, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,31 (d, 1H).

#### Ejemplo01.07

20 **4-(2-[[2-(ciclopropilmetoxi)-4-(dietilcarbamoil)fenil]amino][1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(4-fluorobencil)piperazina-1-carboxamida**



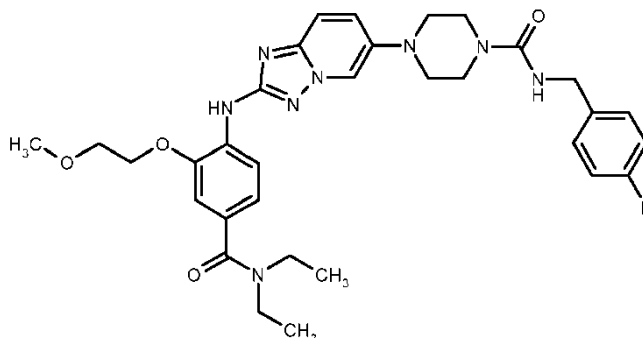
Seguendo el procedimiento general 1A, se hicieron reaccionar 4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(4-fluorobencil)piperazina-1-carboxamida (82 mg, 0,22 mmol) del ejemplo **Int01.06** y 3-(ciclopropilmetoxi)-*N,N*-dietil-4-yodobenzamida (100 mg, 0,27 mmol) del ejemplo **Int07.04** para dar 40 mg (29 %) del compuesto del título.

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 0,35 - 0,42 (m, 2H), 0,58 - 0,64 (m, 2H), 1,12 (t, 6H), 1,29 - 1,39 (m, 1H),

3,05 - 3,12 (m, 4H), 3,30 - 3,40 (m, 4H), 3,46 - 3,55 (m, 4H), 3,96 (d, 2H), 4,24 (d, 2H), 6,94 - 6,99 (m, 2H), 7,13 (t, 2H), 7,24 (t, 1H), 7,28 - 7,33 (m, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,77 (s, 1H), 8,26 - 8,32 (m, 2H).

#### Ejemplo01.08

#### 5 4-(2-([4-(diethylcarbamoyl)-2-(2-metoxietoxi)fenil]amino)[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(4-fluorobencil)piperazina-1-carboxamida

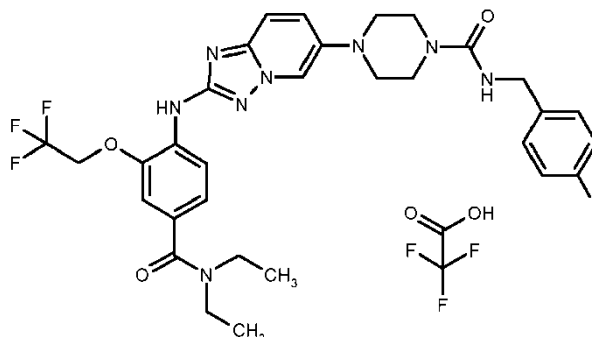


10 Siguiendo el procedimiento general 1A, se hicieron reaccionar 4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(4-fluorobencil)piperazina-1-carboxamida (100 mg, 0,27 mmol) del ejemplo **Int01.06** y *N,N*-diethyl-4-yodo-3-(2-metoxietoxi)benzamida (123 mg, 0,33 mmol) del ejemplo **Int07.05** para dar 57 mg (34 %) del compuesto del título.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 1,08 - 1,15 (m, 9H), 3,05 - 3,11 (m, 4H), 3,34 - 3,39 (m, 4H), 3,47 - 3,54 (m, 4H), 3,73 - 3,77 (m, 2H), 4,20 - 4,26 (m, 4H), 7,00 (d, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,13 (t, 2H), 7,24 (t, 1H), 7,27 - 7,33 (m, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,58 - 7,64 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,28 - 8,33 (m, 2H).

#### Ejemplo01.09

#### 15 Trifluoroacetato de 4-(2-([4-(diethylcarbamoyl)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]amino)[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(4-fluorobencil)piperazina-1-carboxamida

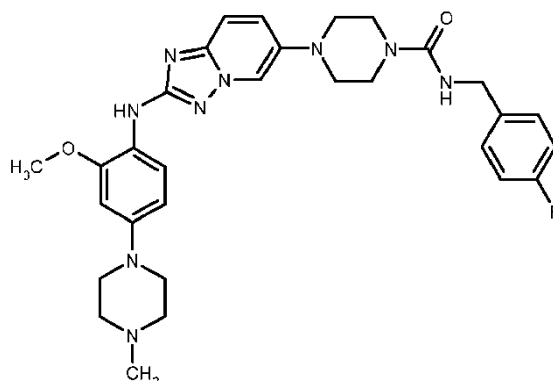


20 Siguiendo el procedimiento general 1A, se hicieron reaccionar 4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(4-fluorobencil)piperazina-1-carboxamida (73 mg, 0,20 mmol) del ejemplo **Int01.06** y *N,N*-diethyl-4-yodo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida (100 mg, 0,24 mmol) del ejemplo **Int07.06** para dar 14 mg (9 %) del compuesto del título.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 1,07 - 1,16 (m, 6H), 3,05 - 3,11 (m, 4H), 3,28 - 3,37 (m, 4H), 3,47 - 3,53 (m, 4H), 4,22 - 4,26 (m, 2H), 4,92 (c, 2H), 7,08 (dd, 1H), 7,10 - 7,16 (m, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,22 - 7,26 (m, 1H), 7,27 - 7,33 (m, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,27 - 8,33 (m, 2H).

#### Ejemplo01.10

#### 25 N-(4-fluorobencil)-4-(2-([2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-amino)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)piperazina-1-carboxamida

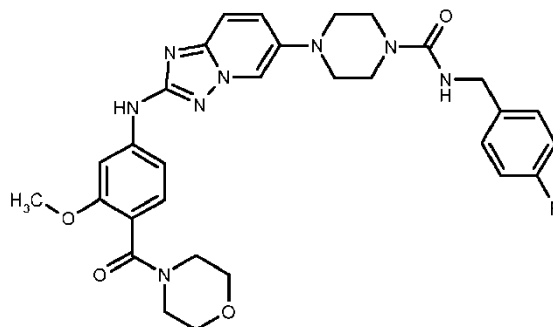


5 Siguiendo el procedimiento general 1A, se hicieron reaccionar 4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(4-fluorobencil)piperazina-1-carboxamida (100 mg, 0,27 mmol) del ejemplo **Int01.06** y 1-(4-bromo-3-metoxifenil)-4-metilpiperazina (93 mg, 0,33 mmol) del ejemplo **Int09.02** para dar 68 mg (42 %) del compuesto del título.

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 2,25 (s, 3H), 2,46 - 2,49 (m, 4H), 3,03-3,12 (m, 8H), 3,46 - 3,52 (m, 4H), 3,84 (s, 3H), 4,24 (d, 2H), 6,49 (dd, 1 H), 6,64 (d, 1 H), 7,09 - 7,16 (m, 2H), 7,23 (t, 1 H), 7,28 - 7,32 (m, 2H), 7,41 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,21 (d, 1H).

#### Ejemplo01.11

10 **N-(4-fluorobencil)-4-(2-{[3-metoxi-4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)piperazina-1-carboxamida**

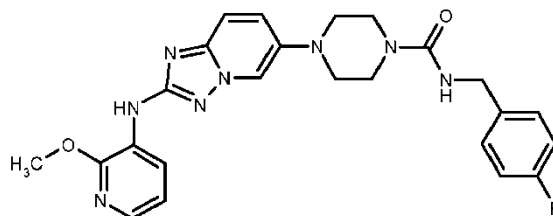


15 Siguiendo el procedimiento general 1A, se hicieron reaccionar 4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(4-fluorobencil)piperazina-1-carboxamida (100 mg, 0,27 mmol) del ejemplo **Int01.06** y (4-bromo-2-metoxifenil)(morfolin-4-il)metanona (98 mg, 0,33 mmol) del ejemplo **Int10.01** para dar 106 mg (67 %) del compuesto del título.

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 3,04 - 3,11 (m, 4H), 3,11 - 3,24 (m, 2H), 3,47 - 3,54 (m, 6H), 3,56 - 3,63 (m, 4H), 3,81 (s, 3H), 4,24 (d, 2H), 7,08 - 7,17 (m, 3H), 7,24 (t, 1 H), 7,27 - 7,33 (m, 2H), 7,36 (dd, 1 H), 7,43 (d, 1 H), 7,49 (d, 1 H), 7,58 (dd, 1 H), 8,27 (d, 1 H), 9,65 (s, 1 H).

#### Ejemplo01.12

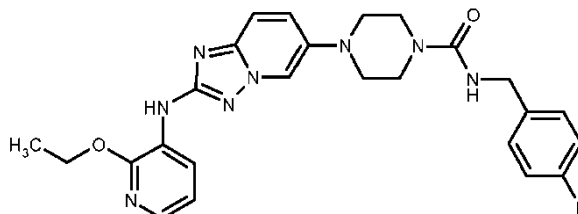
20 **N-(4-fluorobencil)-4-{2-[(2-metoxipiridin-3-il)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)piperazina-1-carboxamida**



20 Siguiendo el procedimiento general 1A, se hicieron reaccionar 4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(4-fluorobencil)piperazina-1-carboxamida (100 mg, 0,27 mmol) del ejemplo **Int01.06** y 3-bromo-2-metoxipiridina (61 mg, 0,33 mmol) para dar 86 mg (67 %) del compuesto del título.

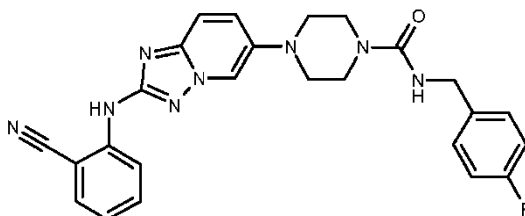
25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 3,05 - 3,10 (m, 4H), 3,48 - 3,53 (m, 4H), 3,95 (s, 3H), 4,24 (d, 2H), 6,99 (dd, 1H), 7,09 - 7,16 (m, 2H), 7,24 (t, 1H), 7,27 - 7,33 (m, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,70 (dd, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,49 (dd, 1H).

#### Ejemplo01.13

**4-{2-[(2-etoxipiridin-3-il)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}-N-(4-fluorobencil)piperazina-1-carboxamida**

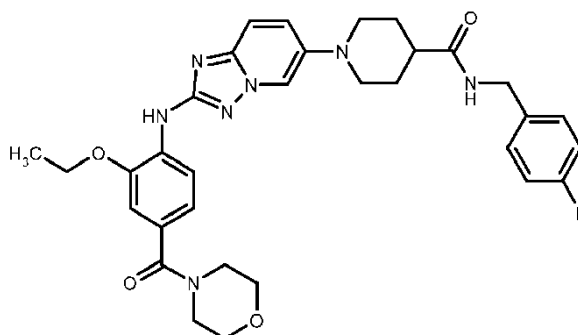
5 Siguiendo el procedimiento general 1A, se hicieron reaccionar 4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(4-fluorobencil)piperazina-1-carboxamida (100 mg, 0,27 mmol) del ejemplo **Int01.06** y 3-bromo-2-etoxipiridina (66 mg, 0,33 mmol) del ejemplo **Int11.01** para dar 37 mg (28 %) del compuesto del título.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 1,40 (t, 3H), 3,08 (d, 4H), 3,50 (d, 4H), 4,24 (d, 2H), 4,41 (c, 2H), 6,97 (dd, 1H), 7,13 (t, 2H), 7,23 (t, 1H), 7,30 (dd, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,49 (dd, 1 H).

**Ejemplo01.14****10 4-{2-[(2-cianofenil)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}-N-(4-fluorobencil)piperazina-1-carboxamida**

15 Siguiendo el procedimiento general 1A, se hicieron reaccionar 4-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(4-fluorobencil)piperazina-1-carboxamida (133 mg, 0,36 mmol) del ejemplo **Int01.06** y 2-bromobenzonitrilo (79 mg, 0,43 mmol) para dar 67 mg (40 %) del compuesto del título.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 3,04 - 3,11 (m, 4H), 3,47 - 3,53 (m, 4H), 4,24 (d, 2H), 7,09 - 7,16 (m, 3H), 7,24 (t, 1 H), 7,27 - 7,33 (m, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,58 - 7,66 (m, 2H), 7,72 (dd, 1H), 8,00 - 8,03 (m, 1H), 8,26 (d, 1H), 9,25 (s, 1H).

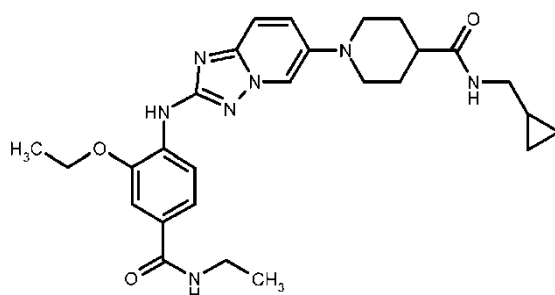
**Ejemplo02.01****20 1-(2-{[2-etoxi-4-(morfolin-4-icarbonil)fenil]amino}[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-6-il)-N-(4-fluorobencil)piperidina-4-carboxamida**

25 Siguiendo el procedimiento general 1A, se hicieron reaccionar 1-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(4-fluorobencil)piperidina-4-carboxamida (73 mg, 0,18 mmol) del ejemplo **Int02.05** y (3-etoxi-4-yodofenil)(morfolin-4-il)metanona (79 mg, 0,22 mmol) del ejemplo **Int08.02** para dar 46 mg (41 %) del compuesto del título.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 1,43 (t, 3H), 1,69 - 1,88 (m, 4H), 2,29-2,37 (m, 1H), 2,62 - 2,71 (m, 2H), 3,61 (s a, 10H), 4,16 (c, 2H), 4,26 (d, 2H), 7,01 - 7,05 (m, 2H), 7,12 - 7,18 (m, 2H), 7,25 - 7,31 (m, 2H), 7,48 (d, 1 H), 7,57 (dd, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,39 (t, 1H).

**Ejemplo03.01****30 N-(ciclopropilmetil)-1-(2-{[2-etoxi-4-(etilcarbamoil)fenil]amino}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)piperidina-4-carboxamida**



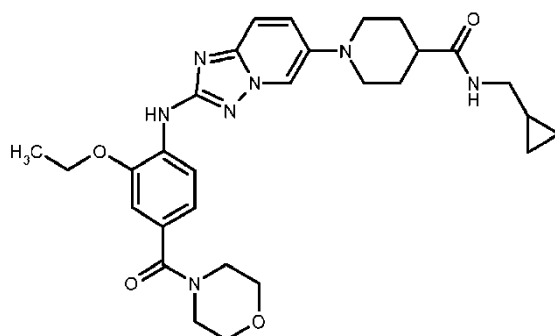


5 Siguiendo el procedimiento general 1A, se hicieron reaccionar 1-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(ciclopropilmetil)piperidina-4-carboxamida (80 mg, 0,25 mmol) del ejemplo **Int02.06** y 3-etoxi-N-etil-4-yodobenzamida (97 mg, 0,31 mmol) del ejemplo **Int05.02** para dar 94 mg (73 %) del compuesto del título.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 0,12 - 0,17 (m, 2H), 0,39 (dd, 2H), 0,84-0,94 (m, 1H), 1,13 (t, 3H), 1,45 (t, 3H), 1,66 - 1,83 (m, 4H), 2,22 - 2,32 (m, 1H), 2,61 - 2,70 (m, 2H), 2,96 (t, 2H), 3,25 - 3,32 (m, 2H), 3,59 - 3,66 (m, 2H), 4,19 (c, 2H), 7,46 - 7,51 (m, 3H), 7,58 (dd, 1H), 7,90 (t, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,26 (d, 1 H), 8,28 - 8,33 (m, 2H).

### Ejemplo03.02

10 **N-(ciclopropilmetil)-1-(2-{[2-etoxi-4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)piperidina-4-carboxamida**

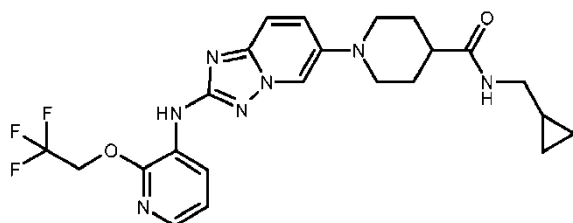


15 Siguiendo el procedimiento general 1A, se hicieron reaccionar 1-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(ciclopropilmetil)piperidina-4-carboxamida (80 mg, 0,25 mmol) del ejemplo **Int02.06** y (3-etoxi-4-yodofenil)(morfolin-4-il)metanona (110 mg, 0,31 mmol) del ejemplo **Int08.02** para dar 85 mg (60 %) del compuesto del título.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 0,12 - 0,17 (m, 2H), 0,36 - 0,42 (m, 2H), 0,83 - 0,94 (m, 1H), 1,43 (t, 3H), 1,66 - 1,83 (m, 4H), 2,22 - 2,32 (m, 1H), 2,60 - 2,70 (m, 2H), 2,96 (t, 2H), 3,47 - 3,66 (m, 10H), 4,16 (d, 2H), 7,01 - 7,06 (m, 2H), 7,45 - 7,50 (m, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,88 - 7,92 (m, 2H), 8,23 (d, 1H), 8,31 (d, 1 H).

### Ejemplo03.03

20 **N-(ciclopropilmetil)-1-(2-{[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]amino}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)piperidina-4-carboxamida**



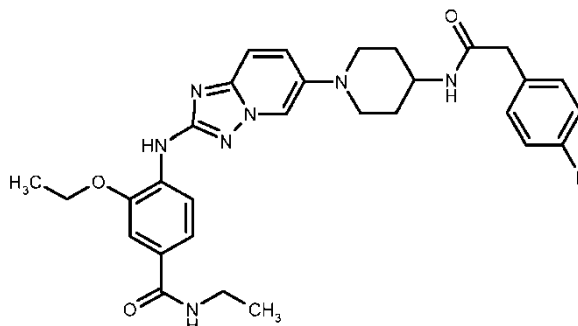
25 Siguiendo el procedimiento general 1A, se hicieron reaccionar 1-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(ciclopropilmetil)piperidina-4-carboxamida (80 mg, 0,25 mmol) del ejemplo **Int02.06** y 3-bromo-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina (78 mg, 0,31 mmol) del ejemplo **Int11.02** para dar 38 mg (30 %) del compuesto del título.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 0,12 - 0,17 (m, 2H), 0,39 (d, 2H), 0,83-0,94 (m, 1 H), 1,65 - 1,82 (m, 4H), 2,22 - 2,31 (m, 1 H), 2,60 - 2,70 (m, 2H), 2,95 (t, 2H), 3,58 - 3,65 (m, 2H), 5,07 (c, 2H), 7,12 (dd, 1 H), 7,49 (d, 1 H), 7,57 (dd, 1 H), 7,74 (dd, 1 H), 7,90 (t, 1 H), 8,20 - 8,24 (m, 2H), 8,57 (dd, 1 H).

### Ejemplo04.01

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

## il]amino}benzamida

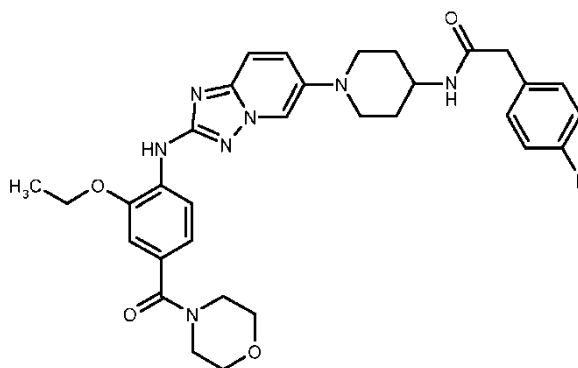


5 Siguiendo el procedimiento general 1B, se hicieron reaccionar *N*-[1-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)piperidin-4-il]-2-(4-fluorofenil)acetamida (100 mg, 0,27 mmol) del ejemplo **Int03.06** y 3-etoxi-*N*-etil-4-yodobenzamida (104 mg, 0,33 mmol) del ejemplo **Int05.02** para dar 58 mg (37 %) del compuesto del título.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm]= 1,13 (t, 3H), 1,45 (t, 3H), 1,50 - 1,61 (m, 2H), 1,79 - 1,90 (m, 2H), 2,74 - 2,83 (m, 2H), 3,25 - 3,30 (m, 2H), 3,40 (s, 2H), 3,52 - 3,59 (m, 2H), 3,64 - 3,75 (m, 1 H), 4,19 (c, 2H), 7,09 - 7,16 (m, 2H), 7,26 - 7,32 (m, 2H), 7,47 - 7,51 (m, 3H), 7,58 (dd, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,26 (d, 1 H), 8,28 - 8,32 (m, 2H).

## Ejemplo04.02

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

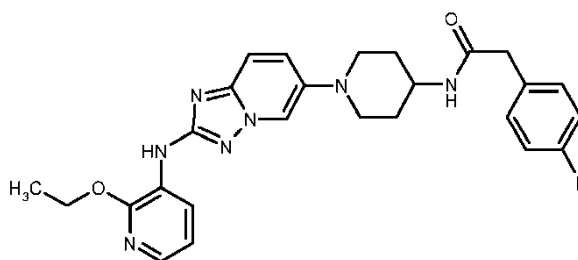


15 Siguiendo el procedimiento general 1B, se hicieron reaccionar *N*-[1-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)piperidin-4-il]-2-(4-fluorofenil)acetamida (100 mg, 0,27 mmol) del ejemplo **Int03.06** y (3-etoxi-4-yodofenil)(morfolin-4-il)metanona (118 mg, 0,33 mmol) del ejemplo **Int08.02** para dar 58 mg (35 %) del compuesto del título.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm]= 1,43 (t, 3H), 1,49 - 1,61 (m, 2H), 1,81-1,89 (m, 2H), 2,73 - 2,83 (m, 2H), 3,40 (s, 2H), 3,48 - 3,64 (m, 10H), 3,64-3,75 (m, 1H), 4,16 (c, 2H), 7,01 - 7,05 (m, 2H), 7,09 - 7,16 (m, 2H), 7,26 - 7,31 (m, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,31 (d, 1 H).

## Ejemplo04.03

20 ***N*-[1-(2-{[2-etoxipiridin-3-il]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il]-piperidin-4-il)-2-(4-fluorofenil)acetamida**



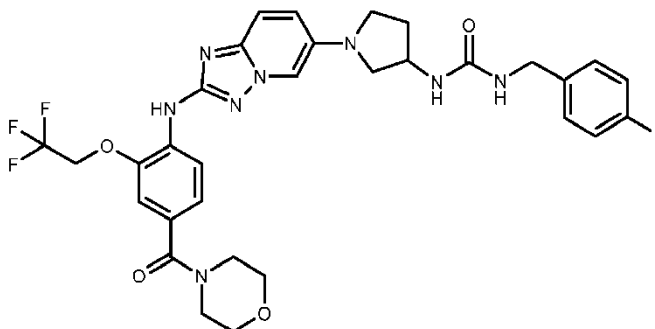
25 Siguiendo el procedimiento general 1B, se hicieron reaccionar *N*-[1-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)piperidin-4-il]-2-(4-fluorofenil)acetamida (100 mg, 0,27 mmol) del ejemplo **Int03.06** y 3-bromo-2-etoxipiridina (66 mg, 0,33 mmol) del ejemplo **Int11.01** para dar 72 mg (50 %) del compuesto del título.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm]= 1,39 (t, 3H), 1,49 - 1,61 (m, 2H), 1,80-1,88 (m, 2H), 2,73 - 2,83 (m, 2H), 3,40 (s, 2H), 3,51 - 3,58 (m, 2H), 3,63 - 3,74 (m, 1H), 4,40 (c, 2H), 6,97 (dd, 1H), 7,12 (t, 2H), 7,29 (dd, 2H), 7,47 (d, 1H),

7,57 (dd, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,10 (d,1H), 8,23 (d, 1H), 8,49 (dd, 1H).

#### Ejemplo05.01

#### 1-(4-fluorobencil)-3-[1-(2-[[4-(morfolin-4-ilcarbonil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)pirrolidin-3-il]urea



5

Siguiendo el procedimiento general 1B, se hicieron reaccionar 1-[1-(2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)pirrolidin-3-il]-3-(4-fluorobencil)urea (100 mg, 0,27 mmol) del ejemplo **Int04.06** y [4-yodo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil](morfolin-4-il)metanona (135 mg, 0,33 mmol) del ejemplo **Int08.03** para dar 41 mg (23 %) del compuesto del título.

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 1,82 - 1,91 (m, 1H), 2,15 - 2,26 (m, 1H), 3,04 - 3,10 (m, 1 H), 3,23 - 3,41 (m, 2H), 3,45 - 3,65 (m, 9H), 4,20 (d, 2H), 4,27 - 4,35 (m, 1 H), 4,92 (c, 2H), 6,29 (t, 1 H), 6,35 (d, 1 H), 7,10 - 7,17 (m, 3H), 7,22 - 7,31 (m, 4H), 7,49 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 8,36 (d, 1H).

15 Además, los compuestos de fórmula (I) de la presente invención pueden convertirse en cualquier sal como se describe en el presente documento, mediante cualquier procedimiento que se conozca por el experto en la técnica. De forma análoga, cualquier sal de un compuesto de fórmula (I) de la presente invención puede convertirse en el compuesto libre, mediante cualquier procedimiento que se conozca por el experto en la técnica.

#### Ensayo biológico: Ensayo de proliferación

20 Las células tumorales cultivadas (MCF7, células de carcinoma mamario humano dependientes de hormonas, ATCC HTB22; NCI-H460, células de carcinoma de pulmón de células no pequeñas humano, ATCC HTB-177; DU 145, células de carcinoma de próstata humana independientes de hormonas, ATCC HTB-81; HeLa-MaTu, células de carcinoma de cuello uterino humano, EPO-GmbH, Berlín; HeLa-MaTu-ADR, células de carcinoma de cuello uterino humanas multiresistentes, EPO-GmbH, Berlín; células de tumor de cuello uterino humano, ATCC CCL-2; células de melanoma de ratón B16F10, ATCC CRL-6475) se pusieron en placas a una densidad de 5000 células/pocillo (MCF7, DU145, HeLa-MaTu-ADR), 3000 células/pocillo (NCI-H460, HeLa-MaTu, HeLa), o 1000 células/pocillo (B16F10) en una placa de multititulación de 96 pocillos en 200 μl de su medio de crecimiento respectivo  
 25 complementado con suero fetal de ternero al 10 %. Después de 24 horas, las células de una placa (placa del punto cero) se tiñeron con violeta de cristal (véase más adelante), mientras que el medio de las otras placas se reemplazó por medio de cultivo recién preparado (200 μl), al que se le añadieron las sustancias de ensayo en diversas concentraciones (0 μM, así como en el intervalo de 0,01-30 μM; la concentración final del disolvente dimetilsulfóxido fue del 0,5 %). Las células se incubaron durante 4 días en presencia de sustancias de ensayo. La proliferación celular se determinó tiñendo las células con violeta de cristal: las células se fijaron añadiendo 20 μl/punto de medida de una solución al 11 % de aldehído glutárico durante 15 minutos a temperatura ambiente. Después de tres ciclos de lavado de las células fijadas con agua, las placas se secaron a temperatura ambiente. Las células se tiñeron añadiendo 100 μl/punto de medida de una solución al 0,1 % de violeta de cristal (pH 3,0). Después de tres ciclos de lavado de las células teñidas con agua, las placas se secaron a temperatura ambiente. El tinte se disolvió añadiendo  
 30 100 μl/punto de medida de una solución al 10 % de ácido acético. La extinción se determinó por fotometría a una longitud de onda de 595 nm. El cambio en el número de células, en porcentaje, se calculó normalizando los valores medidos a los valores de extinción de la placa en el punto cero (= 0 %) y la extinción de las células no tratadas (0 μm) (= 100 %). Los valores de CI50 se determinaron por medio de un ajuste de 4 parámetros usando el software propio de la empresa.

#### 40 Ensayo de Mps-1 cinasa

La Mps-1 cinasa humana fosforila un sustrato peptídico biotinilado. La detección del producto fosforilado se consigue por transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET) del anticuerpo anti-fosfo-serina/treonina marcado con europio, como donante, a estreptavidina marcada con aloficocianina reticulada (SA-XLent), como aceptor. Los compuestos se ensayan para determinar su inhibición de la actividad de cinasa.

45 Se usó Mps-1 cinasa recombinante de longitud completa humana etiquetada N-terminalmente con GST (adquirida en Invitrogen, Karslsruhe, Alemania, cat. n.º PV4071). Como sustrato para la reacción de cinasa, se usó un péptido biotinilado de la secuencia de aminoácidos PWDPPDADITEILG (extremo C en forma de amida, adquirido en

Biosynthan GmbH, Berlín). Berlín).

Para el ensayo, se añadieron mediante pipeta 50 nl de una solución concentrada 100 veces del compuesto de ensayo en DMSO en una placa de microtitulación de 384 pocillos negra de pequeño volumen (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2 µl de una solución de Mps-1 en tampón de ensayo [orto-vanadato sódico 0,1 mM, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, DTT 2 mM, Hepes 25 mM a pH 7,7, BSA al 0,05 %, Pluronic F-127 al 0,001 %] y la mezcla se incubó durante 15 min a 22 °C para permitir la unión previa de los compuestos de ensayo a Mps-1 antes del comienzo de la reacción de cinasa. Después, la reacción de cinasa se inició mediante la adición de 3 µl de una solución de trifosfato de adenosina 16,7 (ATP, 16,7 µM => la conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl es 10 µM) y el sustrato peptídico (1,67 µM => conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl es 1 µM) en el tampón de ensayo y la mezcla resultante se incubó durante un tiempo de reacción de 60 min a 22 °C. La concentración de Mps-1 en el ensayo se ajustó a la actividad del lote enzimático y se escogió apropiadamente para que el ensayo estuviera en el intervalo lineal, las concentraciones enzimáticas típicas estaban en el intervalo de aproximadamente 1 nM (conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl). La reacción se detuvo mediante la adición de 3 µl de una solución de reactivos de detección de HTRF (Hepes 100 mM a pH 7,4, BSA al 0,1 %, EDTA 40 mM, Streptavidin-XLent 140 nM [# 61GSTXLB, Fa. Cis Biointernational, Marcoule, Francia], anticuerpo anti-fosfo(Ser/Thr)-Europio 1,5 nM [#AD0180, PerkinElmer LAS, Rodgau-Jügesheim, Alemania]).

La mezcla resultante se incubó durante 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 midiendo la transferencia de energía de resonancia del anticuerpo anti-fosfo(Ser/Thr) marcado con Europio al Streptavidin-XLent. Por lo tanto, las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm después de la excitación a 350 nm se midieron en un lector de TR-FRET Viewlux (PerkinElmer LAS, Rodgau-Jügesheim, Alemania). La "relación normalizada corregida al blanco" (una lectura específica de Viewlux, similar a la relación tradicional de las emisiones a 665 nm y a 622 nm, en la que el blanco y la interferencia donante de Eu se restan de la señal de 665 nm antes de calcular la relación) se tomó como la medida para la cantidad de sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción enzimática sin inhibidor = 0 % de inhibición, todos los demás componentes del ensayo pero no la enzima = 100 % de inhibición). Los compuestos de ensayo se ensayaron en la misma placa de microtitulación a 10 concentraciones diferentes en el intervalo de 20 µM a 1 nM (20 µM, 6,7 µM, 2,2 µM, 0,74 µM, 0,25 µM, 82 nM, 27 nM, 9,2 nM, 3,1 nM y 1 nM, series de dilución preparadas antes del ensayo al nivel de disoluciones madre conc. 100 veces mediante diluciones en serie 1:3) en valores por duplicado para cada concentración, y los valores de CI<sub>50</sub> se calcularon mediante un ajuste de 4 parámetros usando un software propio.

Los compuestos de la presente invención se caracterizan por los siguientes valores de CI<sub>50</sub>, determinados en ensayos de Mps-1 cinasa (como se ha descrito anteriormente):

Ejemplo N.º	Inhibición de Mps-1, CI <sub>50</sub> (Ensayo con ATP 10 µM)
01,01	3,1 nm
01,02	5,6 nm
01,03	7,9 nm
01,04	2,6 nm
01,05	9,7 nm
01,06	28,5 nm
01,07	20,6 nm
01,08	57,0 nm
01,09	1,7 nm
01,10	9,2 nm
01,11	45,6 nm
01,12	18,6 nm
01,13	8,9 nm
01,14	8,0 nm

(continuación)

Ejemplo N.º	Inhibición de Mps-1, CI <sub>50</sub> (Ensayo con ATP 10 µM)
02,01	32,2 nm
03,01	68,8 nm
03,02	67,8 nm
03,03	73,4 nm
04,01	7,1 nm
04,02	12,8 nm
04,03	32,8 nm
05,01	46,9 nm

## Ensayo del punto de control del ensamblaje del huso

- 5 El punto de control del ensamblaje del huso asegura la segregación apropiada de cromosomas durante la mitosis. Tras entrar en mitosis, los cromosomas empiezan a condensarse, lo que va acompañado de la fosforilación de la histona H3 en la serina 10. La desfosforilación de la histona H3 en la serina 10 comienza en la anafase y termina en la telofase temprana. En consecuencia, la fosforilación de la histona H3 en la serina 10 puede utilizarse como un marcador de células en mitosis. El nocodazol es una sustancia desestabilizadora de los microtúbulos. Por lo tanto, el nocodazol interfiere con la dinámica de los microtúbulos y moviliza el punto de control del ensamblaje del huso. Las células se detienen en mitosis en la transición G2/M y presentan una histona H3 fosforilada en la serina 10. Una inhibición del punto de control del ensamblaje del huso por inhibidores de Mps-1 anula el bloqueo mitótico en presencia de nocodazol, y las células completan la mitosis prematuramente. Esta alteración es detectada por la disminución de células con fosforilación de histona H3 en la serina 10. Este descenso se usa como un marcador para determinar la capacidad de los compuestos de la presente invención para inducir una interferencia mitótica.
- 10
- 15 Las células cultivadas de la línea celular de tumor de cuello uterino humano HeLa (ATCC CCL-2) se sembraron en placas a una densidad de 2500 células/pocillo en una placa de microtitulación de 384 pocillos en 20 µl de medio de Dulbecco (sin rojo de fenol, sin piruvato sódico, con 1000 mg/ml de glucosa, con piridoxina) complementado con glutamina al 1 % (v/v), penicilina al 1 % (v/v), estreptomycin al 1 % (v/v) y suero fetal de ternero al 10 % (v/v). Después de la incubación durante toda una noche a 37 °C, se añadieron a las células 10 µl/pocillo de nocodazol a una concentración final de 0,1. Después de 24 h de incubación, las células se detuvieron en la fase G2/M de la progresión del ciclo celular. Los compuestos de ensayo solubilizados en dimetilsulfóxido (DMSO) se añadieron a diversas concentraciones (0 µM, así como en el intervalo de 0,005 µM - 10 µM; la concentración final del DMSO disolvente fue del 0,5 % (v/v)). Las células se incubaron durante 4 h a 37 °C en presencia de los compuestos de ensayo. Posteriormente, las células se fijaron en paraformaldehído al 4 % (v/v) en solución salina tamponada con fosfato (PBS) a 4 °C durante una noche, después se permeabilizaron en Triton X™ 100 al 0,1 % (v/v) en PBS a temperatura ambiente durante 20 min y se bloquearon en albúmina sérica bovina (BSA) al 0,5 % (v/v) en PBS a temperatura ambiente durante 15 min. Después del lavado con PBS, se añadieron a las células 20 µl/pocillo de solución de anticuerpo (clon 3H10 anti-fosfo-histona H3, FITC; Upstate, n.º de cat. 16-222; dilución 1:200), que se incubaron durante 2 h a temperatura ambiente. Después, las células se lavaron con PBS y se añadieron 20 µl/pocillo de solución colorante HOECHST 33342 (5 µg/ml) a las células, y las células se incubaron durante 12 min a temperatura ambiente en la oscuridad. Las células se lavaron dos veces con PBS y después se cubrieron con PBS y se almacenaron a 4 °C hasta el análisis. Las imágenes se adquirieron con un lector de análisis de alto contenido Perkin Elmer OPERA™. Las imágenes se analizaron con el software de análisis de imágenes MetaXpress™ de Molecular devices utilizando el módulo de aplicación Cell Cycle. En este ensayo se midieron ambos marcadores HOECHST 33342 e Histona H3 fosforilada en serina 10. HOECHST 33342 etiqueta el ADN y se usa para contar el número de células. La tinción de la Histona H3 fosforilada en serina 10 determina el número de células mitóticas. La inhibición de Mps-1 disminuye el número de células mitóticas en presencia de nocodazol, indicando una progresión mitótica inapropiada. Los datos de ensayo en bruto se analizaron adicionalmente por análisis de regresión logística de cuatro parámetros para determinar el valor de CI<sub>50</sub> para cada compuesto ensayado.
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40 Por lo tanto, los compuestos de la presente invención inhiben eficazmente la Mps-1 cinasa y, por lo tanto, son adecuados para el tratamiento o profilaxis de enfermedades de crecimiento, proliferación y/o supervivencia, celular descontrolados, respuestas inmunes celulares inapropiadas, o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas, particularmente en las que el crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular descontrolados, las respuestas inmunes celulares inapropiadas, o las respuestas inflamatorias celulares inapropiadas están mediadas por Mps-1, más particularmente en las que las enfermedades de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular
- 45

descontrolados, respuestas inmunes celulares inapropiadas, o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas son tumores hematológicos, tumores sólidos y/o metástasis de los mismos, por ejemplo, leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello, incluyendo tumores del cerebro y metástasis del cerebro, tumores del tórax, incluyendo tumores de pulmón de células no pequeñas y de células pequeñas, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores mamarios y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos, incluyendo tumores renales, de vejiga y próstata, tumores de la piel y sarcomas, y/o metástasis de los mismos.

**Determinación de la estabilidad metabólica *in vitro*** (incluyendo el cálculo de la depuración (CL) sanguínea hepática *in vivo* y de la biodisponibilidad oral máxima ( $F_{m\acute{a}x}$ ))

La estabilidad metabólica de compuestos de ensayo *in vitro* se determinó incubándolos a 1  $\mu$ M con una suspensión de microsomas hepáticos en tampón fosfato 100 mM, pH 7,4 ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times \text{H}_2\text{O} + \text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$ ) a una concentración de proteína de 0,5 mg/ml y a 37 °C. La reacción se activó añadiendo una mezcla de co-factor que contenía 1,2 mg de NADP, 3 IU de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, 14,6 mg de glucosa-6-fosfato y 4,9 mg de  $\text{MgCl}_2$  en tampón fosfato, a 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 suspensiones microsómicas se agitaron continuamente y se tomaron alícuotas en 2, 8, 16, 30, 45 y 60 min, a las que se añadieron inmediatamente volúmenes iguales de metanol frío. Las muestras se congelaron a -20 °C durante una noche, se centrifugaron posteriormente durante 15 minutos a 3000 rpm, y el sobrenadante se analizó con un sistema de HPLC Agilent 1200 con detección de LCMS/MS.

La semivida de un compuesto de ensayo se determinó a partir de la gráfica de concentración frente al tiempo. A partir de la semivida, se calcularon las depuraciones intrínsecas. Junto con los parámetros adicionales, el flujo sanguíneo hepático, peso del hígado específico y contenido de proteína microsómica, la depuración (CL) sanguínea hepática *in vivo* y la biodisponibilidad oral máxima ( $F_{m\acute{a}x}$ ) se calcularon para determinar las diferentes especies. Se usaron los siguientes valores paramétricos: Flujo sanguíneo hepático - 1,3 l/h/kg (humano), 2,1 l/h/kg (perro), 4,2 l/h/kg (rata); peso del hígado específico - 21 g/kg (humano), 39 g/kg (perro), 32 g/kg (rata); contenido de proteína microsómica - 40 mg/g.

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

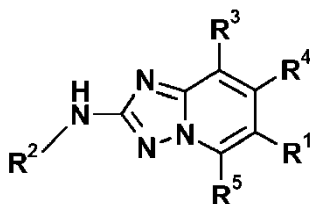
Lista de secuencias

<110> Bayer Pharma Aktiengesellschaft  
 <120> TRIAZOLOPIRIDINAS SUSTITUIDAS  
 <160> 1  
 <170> BiSSAP 1.2  
 <210> 1  
 < 211> 14  
 < 212> PRT  
 < 213> Desconocido  
 <220>  
 < 223> péptido biotinilado de la secuencia aminoacídica PWDPDDADITEILG  
 <400> 1

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

## REIVINDICACIONES

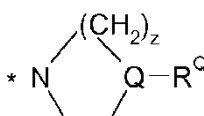
1. Un compuesto de fórmula general (I):



(I)

en la que:

5 R<sup>1</sup> representa un



grupo;

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

10 Q representa CH o N; con la condición de que Q represente CH si R<sup>Q</sup> representa -N(H)C(=O)R<sup>6</sup>, -N(H)C(=O)N(H)R<sup>6</sup> o -N(H)C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>;

R<sup>Q</sup> representa un grupo seleccionado de entre:



R<sup>2</sup> representa un grupo fenil- o piridil- que está sustituido una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de entre R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup>;

15 R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno;

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

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

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

20 halo-, hidroxil-, ciano-, nitro-, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, hidroxil-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, R<sup>8</sup>-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, R<sup>8</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CHOH)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, R<sup>8</sup>-(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, R<sup>8</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CHOH)(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O-, R<sup>8</sup>-(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, R<sup>8</sup>-(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>-O-, -C(=O)R<sup>8</sup> -C(=O)O-R<sup>8</sup>, -OC(=O)-R<sup>8</sup>, -N(H)C(=O)R<sup>8</sup>, -N(R<sup>7</sup>)C(=O)R<sup>8</sup>, -N(H)C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -C(=O)N(H)R<sup>8</sup>, -C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>-S-, R<sup>8</sup>-S(=O)-, R<sup>8</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-, -N(H)S(=O)R<sup>8</sup>, -N(R<sup>7</sup>)S(=O)R<sup>8</sup>, -S(=O)N(H)R<sup>8</sup>, -S(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -N(R<sup>7</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>N(H)R<sup>8</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -S(=O)(=NR<sup>8</sup>)R<sup>7</sup>, -S(=O)(=NR<sup>7</sup>)R<sup>8</sup>, -N=S(=O)(R<sup>8</sup>)R<sup>7</sup>;

25

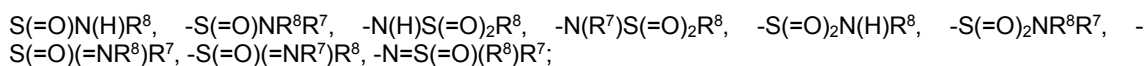
R<sup>5b</sup> representa un grupo seleccionado de entre:

30 halo-, hidroxil-, ciano-, nitro-, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, hidroxil-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, R<sup>8</sup>-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, R<sup>8</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CHOH)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, R<sup>8</sup>-(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, R<sup>8</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CHOH)(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O-, R<sup>8</sup>-(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, R<sup>8</sup>-(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>-O-, -C(=O)R<sup>8</sup> -C(=O)O-R<sup>8</sup>, -OC(=O)-R<sup>8</sup>, -N(H)C(=O)R<sup>8</sup>, -N(R<sup>7</sup>)C(=O)R<sup>8</sup>, -N(H)C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -C(=O)N(H)R<sup>8</sup>, -C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>-S-, R<sup>8</sup>-S(=O)-, R<sup>8</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-, -N(H)S(=O)R<sup>8</sup>, -N(R<sup>7</sup>)S(=O)R<sup>8</sup>, -S(=O)N(H)R<sup>8</sup>, -S(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -N(R<sup>7</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>N(H)R<sup>8</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -S(=O)(=NR<sup>8</sup>)R<sup>7</sup>, -S(=O)(=NR<sup>7</sup>)R<sup>8</sup>, -N=S(=O)(R<sup>8</sup>)R<sup>7</sup>;

35

R<sup>6</sup> representa un grupo seleccionado de entre:

40 -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-arilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-heteroarilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-(heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros); en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de entre: halo-, hidroxil-, ciano-, nitro-, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, hidroxil-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, R<sup>8</sup>-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, R<sup>8</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CHOH)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, R<sup>8</sup>-(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, R<sup>8</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CHOH)(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O-, R<sup>8</sup>-(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, R<sup>8</sup>-(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-, aril-, R<sup>8</sup>-O-, -C(=O)R<sup>8</sup>, -C(=O)O-R<sup>8</sup>, -OC(=O)-R<sup>8</sup>, -N(H)C(=O)R<sup>8</sup>, -N(R<sup>7</sup>)C(=O)R<sup>8</sup>, -N(H)C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -NH<sub>2</sub>, -N(H)R<sup>8</sup>, -NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -C(=O)N(H)R<sup>8</sup>, -C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>-S-, R<sup>8</sup>-S(=O)-, R<sup>8</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-, -N(H)S(=O)R<sup>8</sup>, -N(R<sup>7</sup>)S(=O)R<sup>8</sup>,



$R^7$  representa un grupo alquil  $C_1-C_3$ - o un grupo cicloalquil  $C_3-C_6$ -;

$R^8$  representa un grupo alquil  $C_1-C_6$ - o cicloalquil  $C_3-C_6$ -;

5 en el que dicho grupo alquil  $C_1-C_6$ - o cicloalquil  $C_3-C_6$ - está opcionalmente sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de entre:

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

10  $R^7$  y  $R^8$  junto con el fragmento molecular, están unidos para representar un grupo heterocicloalquil- de 4 a 6 miembros, que está opcionalmente sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un átomo de halógeno, un grupo alquil  $C_1-C_3$ -, halo-alquil  $C_1-C_3$ - o alcoxi  $C_1-C_3$ -;

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

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

y

15  $z$  representa un número entero de 1 o 2;

o un estereoisómero, 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:

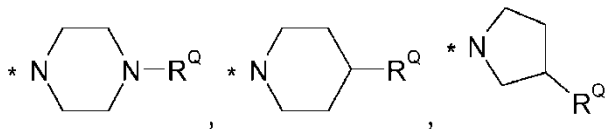
$R^Q$  representa un grupo seleccionado de entre:

20  $-N(H)C(=O)R^6$ ,  $-N(H)C(=O)N(H)R^6$ ,  $-C(=O)N(H)R^6$ ;

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 o 2, en el que:

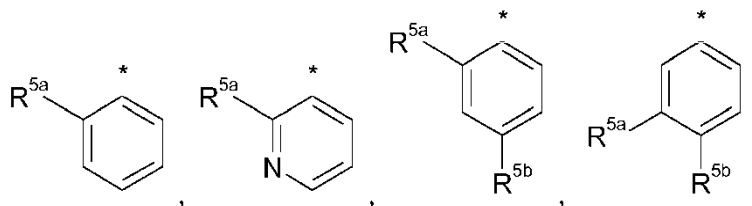
$R^1$  representa un grupo seleccionado de entre:



25 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 una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que:

$R^2$  se selecciona entre:



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

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

$R^{5a}$  representa un grupo seleccionado entre: metoxi-, etoxi-,  $F_3C-CH_2-O$ -;

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:

35  $R^{5b}$  representa un grupo seleccionado de entre:  $-C(=O)N(H)R^8$ ,

$-C(=O)NR^8R^7$ ,  $R^8-S(=O)-$ ,  $R^8-S(=O)_2-$ ,  $-S(=O)(=NR^7)R^8$ ;

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>6</sup> representa un grupo seleccionado de entre: -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-fenilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>); en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno; 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:

- 5 R<sup>7</sup> representa un grupo alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;  
R<sup>8</sup> representa un grupo alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>- o cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>;

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

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

- 10 R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> junto con el fragmento molecular, están unidos para representar un grupo heterocicloalquil- de 4 a 6 miembros, que está opcionalmente sustituido con un grupo alquil 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.

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

q representa 1;  
o un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, o una mezcla del mismo.

- 15 11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste en:

- 4-(2-[[2-etoxi-4-(etilcarbamoil)fenil]amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(4-fluorobencil)piperazina-1-carboxamida,  
4-(2-[[4-(*terc*-butilcarbamoil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]amino][1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(4-fluorobencil)piperazina-1-carboxamida,  
20 4-(2-[[4-(diethylcarbamoil)-2-metoxifenil]amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(4-fluorobencil)piperazina-1-carboxamida,  
4-(2-[[2-etoxi-4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(4-fluorobencil)piperazina-1-carboxamida,  
4-(2-[[4-(diethylcarbamoil)-2-propoxifenil]amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(4-fluorobencil)piperazina-1-carboxamida, trifluoroacetato de 4-(2-[[4-(diethylcarbamoil)-2-(2-metilpropoxi)fenil]amino][1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(4-fluorobencil)piperazina-1-carboxamida,  
4-(2-[[2-(ciclopropilmetoxi)-4-(diethylcarbamoil)fenil]amino][1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(4-fluorobencil)piperazina-1-carboxamida,  
30 4-(2-[[4-(diethylcarbamoil)-2-(2-metoxietoxi)fenil]amino][1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(4-fluorobencil)piperazina-1-carboxamida, trifluoroacetato de 4-(2-[[4-(diethylcarbamoil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]amino][1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(4-fluorobencil)piperazina-1-carboxamida, N-(4-fluorobencil)-4-(2-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)piperazina-1-carboxamida,  
35 N-(4-fluorobencil)-4-(2-[[3-metoxi-4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)piperazina-1-carboxamida, N-(4-fluorobencil)-4-{2-[[2-metoxipiridin-3-il]amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}piperazina-1-carboxamida, 4-{2-[[2-etoxipiridin-3-il]amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}-N-(4-fluorobencil)piperazina-1-carboxamida, 4-{2-[[2-cianofenil]amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}-N-(4-fluorobencil)piperazina-1-carboxamida,  
40 1-(2-[[2-etoxi-4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-(4-fluorobencil)piperidina-4-carboxamida, N-(ciclopropilmetil)-1-(2-[[2-etoxi-4-(etilcarbamoil)fenil]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)piperidina-4-carboxamida, N-(ciclopropilmetil)-1-(2-[[2-etoxi-4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)piperidina-4-carboxamida,  
45 N-(ciclopropilmetil)-1-(2-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)piperidina-4-carboxamida, 3-etoxi-N-etil-4-[[6-(4-[[4-fluorofenil]acetil]amino)piperidin-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]benzamida,  
50 N-[1-(2-[[2-etoxi-4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)piperidin-4-il]-2-(4-fluorofenil)acetamida, N-(1-{2-[[2-etoxipiridin-3-il]amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il]-piperidin-4-il)-2-(4-fluorofenil)acetamida, 1-(4-fluorobencil)-3-[1-(2-[[4-(morfolin-4-ilcarbonil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il]piperidina-3-il)urea,

55 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, 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 profilaxis de una enfermedad, en el que dicha enfermedad es una enfermedad de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular descontrolados, una respuesta inmunitaria celular inapropiada, o una respuesta inflamatoria celular inapropiada, particularmente en las que el crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular descontrolados, la respuesta inmunitaria celular inapropiada, o la respuesta inflamatoria celular inapropiada está mediada por Mps-1, más particularmente en el que la enfermedad de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular descontrolados, una respuesta inmune celular inapropiada, o una respuesta inflamatoria celular inapropiada es un tumor hematológico, un tumor sólido y/o metástasis de los mismos, por ejemplo, leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello, incluyendo tumores del cerebro y metástasis del cerebro, tumores del tórax, incluyendo tumores de pulmón de células no pequeñas y de células pequeñas, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores mamarios y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos, incluyendo tumores renales, de vejiga y próstata, tumores de la piel y sarcomas, y/o metástasis de los mismos.

13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, 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 vehículo farmacéuticamente aceptable.

14. Una combinación farmacéutica que comprende:

- uno o más compuestos de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, 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

- uno o más agentes seleccionados de entre: un taxano, tal como Docetaxel, Paclitaxel o Taxol; una epitolona, tal como Ixabepilona, Patupilona o Sagopilona; Mitoxantrona; Prednisolona; Dexametasona; Estramustina; Vinblastina; Vincristina; Doxorubicina; Adriamicina; Idarrubicina; Daunorrubicina; Bleomicina; Etopósido; Ciclofosfamida; Ifosfamida; Procarbazina; Melfalán; 5-Fluorouracilo; Capecitabina; Fludarabina; Citarabina; Ara-C; 2-Cloro-2'-desoxiadenosina; Tioguanina; un anti-andrógeno, tal como Flutamida, acetato de ciproterona, o Bicalutamida; Bortezomib; un derivado de platino, tal como Cisplatino, o Carboplatino; Clorambucilo; Metotrexato; y Rituximab.