

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 648 233**

(51) Int. Cl.:

**A61K 31/4985** (2006.01)  
**A61K 31/506** (2006.01)  
**C07D 403/10** (2006.01)  
**C07D 487/04** (2006.01)  
**C07D 403/14** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.07.2009 PCT/EP2009/005172**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **18.02.2010 WO10017870**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.07.2009 E 09777234 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.08.2017 EP 2310013**

---

(54) Título: **Derivados de triazol bicíclico para el tratamiento de tumores**

(30) Prioridad:

**14.08.2008 DE 102008037790**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**29.12.2017**

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

**STIEBER, FRANK;**  
**SCHADT, OLIVER;**  
**DORSCH, DIETER y**  
**BLAUKAT, ANDREE**

(74) Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

### Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

## DESCRIPCIÓN

Derivados de triazol bicíclico para el tratamiento de tumores

Antecedentes de la invención

El objeto de la invención fue hallar nuevos compuestos con propiedades valiosas, en particular aquellos que se pueden usar para la preparación de fármacos.

La presente invención se relaciona con compuestos y con el uso de compuestos que tiene un rol en la inhibición, la regulación y/o la modulación de la transducción de señal de quinasas, en particular de tirosina quinasas y/o serina/treonina quinasas, y además con composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos, así como también con el uso de los compuestos para el tratamiento de enfermedades relacionadas con las quinasas. La presente invención en particular se relaciona con compuestos y con el uso de los compuestos que tienen un rol en la inhibición, la regulación y/o la modulación de la transducción de señal de la Met quinasa.

Uno de los principales mecanismos a través de los que se ve afectada la regulación celular es mediante la transducción de las señales extracelulares a través de la membrana, lo que a su vez modula las vías bioquímicas en la célula. La fosforilación de proteínas es un proceso mediante el cual se propagan las señales intracelulares de molécula a molécula resultando finalmente en una respuesta celular. Estas cascadas de transducción de señal están altamente reguladas y con frecuencia se superponen, como es evidente a partir de la presencia de varias proteína quinasas así como también de fosfatases. La fosforilación de proteínas ocurre principalmente en los residuos de serina, treonina o tirosina, y por lo tanto las proteína quinasas se clasificaron de acuerdo a su especificidad de sitio de fosforilación, o sea en serina/treonina quinasas y tirosina quinasas. Debido a que la fosforilación es un proceso general en las células y debido a que el fenotipo de las células se ve influenciado en gran medida por la actividad de estas vías, actualmente se acepta que varios estados de enfermedad y/o enfermedades son el resultado de la activación diferencial o de mutaciones funcionales en los componentes moleculares de las cascadas de las quinasas. Por lo tanto se ha prestado una atención considerable a la caracterización de estas proteínas y a los compuestos que son capaces de modular su actividad (como artículo de revisión véase: Weinstein-Oppenheimer y col. *Pharma. & Therap.*, 2000, 88, 229-279).

El rol del receptor de tirosina quinasa Met en la oncogénesis humana, así como también la posibilidad de inhibir la activación de Met dependiente de HGF (factor de crecimiento de hepatocitos) se describe en S. Berthou y col. en *Oncogene*, Vol. 23, Nº. 31, páginas 5387-5393 (2004). El inhibidor SU11274 descripto allí, un compuesto de pirrol-indolina, es potencialmente adecuado para el tratamiento de cáncer. Otro inhibidor de Met quinasa para la terapia de cáncer se describe en J.G. Christensen y col. en *Cancer Res.* 2003, 63(21), 7345-55. Otro inhibidor de tirosina quinasa para el tratamiento de cáncer se informa en H. Hov y col. en *Clinical Cancer Research* Vol. 10, 6686-6694 (2004). El compuesto PHA-665752, un derivado de indol, se dirige contra el receptor de HGF c-Met. Además, allí se informa que HGF y Met contribuyen en forma significativa a los procesos malignos de varias formas de cáncer como por ejemplo mieloma múltiple.

La síntesis de compuestos pequeños que inhiben, regulan y/o modulan específicamente la transducción de señal de las tirosina quinasas y/o serina/treonina quinasas, en particular de la Met quinasa, es por lo tanto deseable y es un objetivo de la presente invención.

Se ha hallado que los compuestos de acuerdo a la invención y sus sales tienen propiedades farmacológicas muy valiosas cuando son bien tolerados.

Más específicamente la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula I que inhiben, regulan y/o modulan la transducción de señal de Met quinasa, con composiciones que contienen estos compuestos, así como también con métodos para su uso en el tratamiento de enfermedades y condiciones relacionadas con la Met quinasa tales como angiogénesis, cáncer, desarrollo, crecimiento y dispersión tumoral, arteriosclerosis, enfermedades oculares, tales como degeneración macular relacionada con la edad, neovascularización coroidal y retinopatía diabética, enfermedades inflamatorias, artritis, trombosis, fibrosis, glomerulonefritis, neurodegeneración, psoriasis, restenosis, curado de heridas, rechazo de trasplante, enfermedades metabólicas del sistema inmunológico, también enfermedades autoinmunológicas, cirrosis, diabetes y enfermedades, inestabilidad y porosidad (permeabilidad) de los vasos sanguíneos, y otras similares, en mamíferos.

Los tumores sólidos, en particular los tumores de crecimiento rápido se pueden tratar con los inhibidores de Met quinasa. Estos tumores sólidos incluyen a la leucemia monocítica, carcinomas de cerebro, urogenital, de sistema linfático, gástrico, de laringe y de pulmón, incluyendo adenocarcinoma de pulmón y carcinoma de pulmón a células pequeñas.

La presente invención está dirigida a métodos para la regulación, modulación o inhibición de la Met quinasa para la prevención y/o tratamiento de enfermedades asociadas con Met quinasa-actividad desregulada o alterada. En

particular los compuestos de fórmula I se pueden usar para el tratamiento de ciertas formas de cáncer. Además, los compuestos de fórmula I se pueden usar para proveer efectos aditivos o sinérgicos a ciertas quimioterapias existentes contra el cáncer, y/o se pueden usar para la restitución de la eficacia de ciertas quimioterapias y terapias con radiación existentes contra el cáncer.

- 5 Además, los compuestos de fórmula I se pueden usar para el aislamiento y para la investigación de la actividad o la expresión de la Met quinasa. Los mismos también son particularmente adecuados para usar en métodos de diagnóstico para enfermedades asociadas con una actividad de Met quinasa desregulada o alterada.

Se puede demostrar que los compuestos de acuerdo a la invención comprenden un efecto antiproliferativo *in vivo* en un moldeo de xenoinjerto de tumor. Los compuestos de acuerdo a la invención se administran a un paciente con una enfermedad hiperproliferativa, por ejemplo para la inhibición del crecimiento tumoral, para la reducción de la inflamación asociada con una enfermedad linfoproliferativa, para la inhibición del rechazo de trasplante o del daño neuronal debido a reparación tisular, etc. Los presentes compuestos son útiles para propósitos profilácticos o terapéuticos. Tal como se usa en la presente, el término "tratamiento" se usa en referencia tanto a la prevención de las enfermedades como al tratamiento de condiciones preexistentes. La prevención de la proliferación se consigue mediante la administración de los compuestos de acuerdo a la invención antes del desarrollo de una enfermedad evidente, por ejemplo para la prevención del crecimiento tumoral, la prevención de crecimiento metastásico, para la reducción de la restenosis asociada con la cirugía cardiovascular etc. Como alternativa, los compuestos se pueden usar para el tratamiento de enfermedades persistentes mediante la estabilización o la mejora de los síntomas clínicos de los pacientes.

- 10 20 El huésped o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamífero, por ejemplo una especie de primate, en especial humanos; roedores, incluyendo a ratones, ratas y hámsteres; conejos; caballos, bovinos, perros, gatos etc. Los modelos animales son de interés para la investigación experimental, en donde los mismos proveen un modelo para el tratamiento de una enfermedad de humanos.

25 La susceptibilidad de una célula particular al tratamiento con los compuestos de acuerdo a la invención se puede determinar a través de pruebas *in vitro*. Típicamente, se combina un cultivo de células con un compuesto de acuerdo a la invención a diferentes concentraciones durante un periodo de tiempo que es suficiente para permitir a los agentes activos inducir la muerte celular o inhibir la migración celular, usualmente entre aproximadamente una hora y una semana. Para las pruebas *in vitro*, las células en cultivo se pueden usar como un espécimen de biopsia. Luego se cuentan las células que se mantienen viables después del tratamiento. Las dosis varían dependiendo del compuesto específico usado, la enfermedad específica, el estado del paciente, etc. Típicamente, una dosis terapéutica es suficiente para reducir en forma significativa la población de células no deseadas en el tejido blanco a la vez que se conserva la supervivencia del paciente. El tratamiento en general se continúa hasta que se logra una reducción sustancial, por ejemplo una reducción de por lo menos aproximadamente 50 % de la carga celular y puede continuarse hasta que esencialmente no se detecte ninguna célula indeseada en el cuerpo.

- 30 35 40 Se han desarrollado modelos o sistemas modelo apropiados, por parte de diferentes científicos, para la identificación de una vía de traducción de señal y para detectar interacciones entre diferentes vías de traducción de señales, por ejemplo modelos de células en cultivo (por ejemplo Khwaja y col., EMBO, 1997, 16, 2783-93) y modelos de animales transgénicos (por ejemplo White y col., Oncogene, 2001, 20, 7064-7072). Para determinar las etapas específicas de la cascada de señalización se pueden usar compuestos que interactúan para modular la señal (por ejemplo Stephens y col., Biochemical J., 2000, 351, 95-105). Los compuestos de acuerdo a la invención también se pueden usar como reactivos para la prueba de vías de señalización dependientes de quinasa en modelos animales y/o de células en cultivo o en las enfermedades clínicas que se mencionan en la presente solicitud.

45 La medida de la actividad quinasa es una técnica bien conocida para las personas con experiencia en el arte. Los sistemas de prueba generales para la determinación de la actividad quinasa con sustratos, por ejemplo histona (por ejemplo Alessi y col., FEBS Lett. 1996, 399, 3, páginas 333-338) o la proteína mielina básica se describen en la literatura (por ejemplo Campos-González, R. y Glenney, Jr., J.R. 1992, J. Biol. Chem. 267, Seite 14535).

- 50 55 Existen disponibles varios sistemas de ensayo para la identificación de inhibidores de quinasa. En el ensayo de proximidad por centelleo (Sorg y col., J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19) y el ensayo de FlashPlate se mide la fosforilación radiactiva con ATP de un sustrato proteico o peptídico. En presencia de un compuesto inhibidor se detecta una señal radiactiva reducida o directamente ésta no se detecta. Además son útiles como métodos de ensayo las tecnologías de Transferencia de Energía de Resonancia de Fluorescencia Resuelta en el Tiempo Homogénea (HTR-FRET) y de Polarización de Fluorescencia (FP) (Sills y col., J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214). Otros métodos de ensayo no radiactivos en formato de ELISA usan anticuerpos específicos contra sustratos fosforilados (Phospho-AK). Los Phospho-AK se unen solo a sustratos fosforilados. Esta unión se puede detectar con un anticuerpo secundario anti-oveja conjugado a peroxidasa mediante quimioluminiscencia (Ross y col., 2002, Biochem. J.).

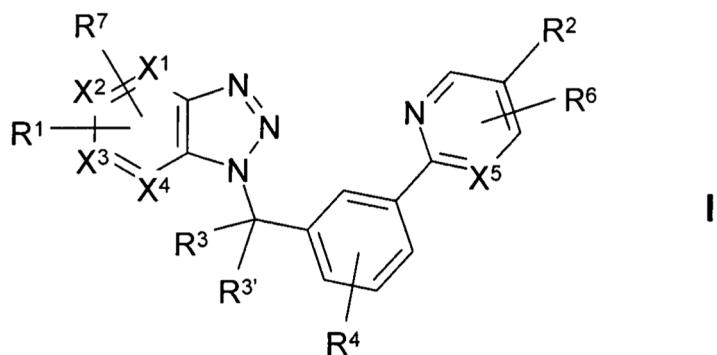
5 Existen muchas enfermedades que se asocian con una desregulación de la proliferación celular y de la muerte celular (apoptosis). Las condiciones de interés incluyen, a título enunciativo no taxativo, a las siguientes condiciones. Los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de varias condiciones diferentes en donde hay presente una proliferación y/o migración de células de músculo liso y/o de células inflamatorias en la capa íntima de un vaso, lo que resulta en un flujo sanguíneo restringido en este vaso, por ejemplo por lesiones oclusivas de la íntima. Las enfermedades vasculares oclusivas por injertos que son de interés incluyen a aterosclerosis, enfermedad vascular coronaria después de trasplante, estenosis por injerto venoso, restenosis prostética perianastomósica, restenosis después de angioplastia o colocación de stent y similares.

## Estado del arte

10 En WO 2005/004607, WO 2007/132308 y US 2007/0265272 se describen otras triazolo pirazinas como inhibidores de cMet quinasa. En WO 2007/064797, WO 2007/075567, WO 2007/138472, WO 2008/008539, WO 2008/051805 se describen derivados de triazolo piridazina como inhibidores de Met quinasa. En US 2007/015771 A1, US 2007/043057 A1 y WO 2006/015263 se describen otros derivados de triazol.

## Resumen de la invención

15 La invención se refiere a compuestos de la fórmula I



donde

X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup> representan en forma independiente en cada caso CH o N,

R<sup>1</sup> representa H, Hal, A, S(O)<sub>m</sub>A, Ar, Het, O[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Ar, O[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het o OR<sup>5</sup>,

20 R<sup>7</sup> representa H o Hal,

R<sup>2</sup> representa A, Hal, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het, O[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, O[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>OR<sup>5</sup>, O[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>OR<sup>5</sup>, O-[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-cicloalquilen-[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>NR<sup>5</sup>COOA o CH=CHCOOR<sup>5</sup>,

R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup> representan en forma independiente en cada caso H o R<sup>8</sup>,

R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> representan H,

25 R<sup>5</sup> representa H o R<sup>8</sup>,

R<sup>8</sup> representa alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C,

A representa alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, donde 1-7 átomos de H pueden reemplazarse por OH, F, Cl y/o Br,

o alquilo cíclico con 3-7 átomos de C, que puede estar sustituido una vez con OH,

30 Ar representa fenilo no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con Hal, A y/o CN,

Het representa piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, oxazolidinilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, pirrolilo, isoxazolilo o imidazolidinilo, donde estos grupos también pueden estar sustituidos una o dos veces con Hal, A, COOR<sup>5</sup>, O[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>OR<sup>5</sup>, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het<sup>1</sup>, O[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het<sup>1</sup> y/o =O,

Het<sup>1</sup> representa piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, oxazolidinilo o imidazolidinilo, donde estos grupos también pueden estar sustituidos una o dos veces con COOA, =O y/o A,

Hal representa F, Cl, Br o I,

m representa 0, 1 o 2,

5 n representa 0, 1, 2, 3 o 4,

p representa 1, 2, 3 o 4

y también sus sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros y estereoisómeros, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

10 Los compuestos de la fórmula I también incluyen los hidratos y solvatos de estos compuestos, y además los derivados farmacéuticamente aceptables. Son también un objeto de la invención las formas ópticamente activas (estereoisómeros), los enantiómeros, los racematos, los diasteroisómeros así como también los hidratos y solvatos de estos compuestos. Los solvatos de los compuestos designan a complejos entre moléculas de solvente inerte y los compuestos, que se forman en base a la atracción mutua entre los mismos. Los solvatos son, por ejemplo, los mono- y dihidratos y alcoholatos. Los derivados farmacéuticamente aceptables designan, por ejemplo, a las sales de los compuestos de la invención. Los derivados de profármaco designan, por ejemplo, a los compuestos de Fórmula I modificados con grupos alquilo o acilo, con azúcares u oligopeptidos, los cuales se escinden en el organismo rápidamente a los compuestos activos de la presente invención. En la presente también se incluyen derivados poliméricos biodegradables de los compuestos de la invención, como por ejemplo los que se describen en Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995).

20 La expresión "cantidad eficaz" designa a la cantidad de una composición farmacéutica o un agente farmacéutico que produce una respuesta biológica o médica en un tejido o sistema, animal o humano buscada, por ejemplo, por un investigador o un médico.

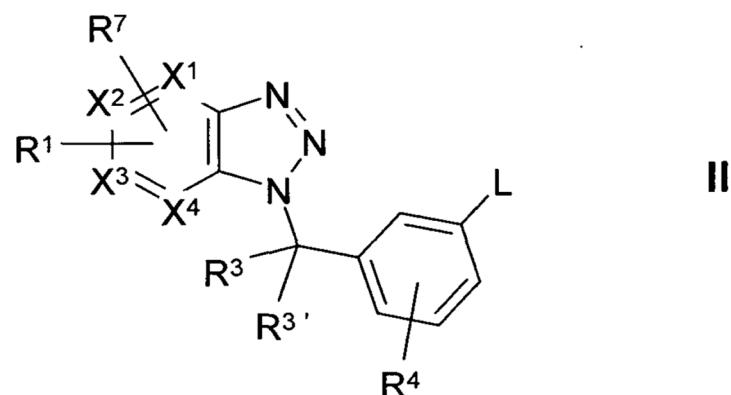
Más aún, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" designa a una cantidad que, en comparación con un sujeto que no ha recibido esta cantidad, resulta en: mejoría de la curación, sanación, prevención o eliminación de una enfermedad, un síndrome, un estado de enfermedad, un estado clínico, un trastorno o sus efectos secundarios o también en la reducción de la progresión de una enfermedad, un estado clínico o un trastorno.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" abarca también a las cantidades que son eficaces para incrementar la función fisiológica normal.

30 También es un objeto de la invención el uso de mezclas de los compuestos de la fórmula I, por ejemplo mezclas de dos diasterómeros por ejemplo en una relación 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000. De prefieren particularmente las mezclas de compuestos estereoisoméricos.

El objeto de la invención son los compuestos de la fórmula I y sus sales, así como también un proceso para preparar los compuestos de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1-2, y también sus sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros y estereoisómeros, que comprende

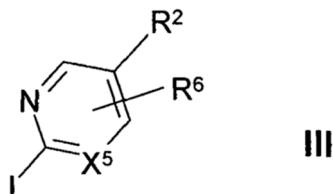
35 a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II



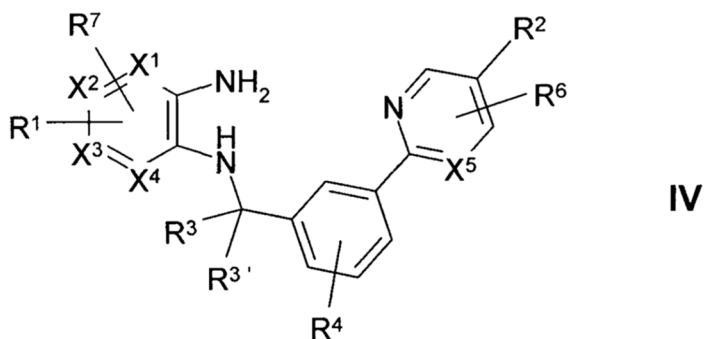
donde  $X^1, X^2, X^3, X^4, R^1, R^3, R^3', R^4$  y  $R^7$  tienen los significados provistos en la reivindicación 1 y

$L$  representa un grupo ácido borónico o éster de ácido borónico,

con un compuesto de la fórmula III



- 5 donde  $X^5, R^2$  y  $R^6$  tienen los significados provistos en la reivindicación 1, o  
b) intercambiar un grupo  $R^1, R^2$  y/o  $R^7$  por otro grupo  $R^1, R^2$  y/o  $R^7$ , y reemplazar un átomo de halógeno  
por un grupo Het y/o Ar, que tienen los significados provistos en la reivindicación 1, o  
c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IV



- 10 donde  $X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, R^1, R^2, R^3, R^3', R^4, R^6$  y  $R^7$  tienen los significados provistos en la reivindicación 1, con  $\text{NaNO}_2$ ,  
y/o convertir una base o un ácido de la fórmula I en una de sus sales.

Precedentemente y en adelante los grupos  $X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, R^1, R^2, R^3, R^3', R^4, R^6$  y  $R^7$  tienen los significados provistos para la fórmula I, salvo que se especifique lo contrario. En el caso de los grupos que aparecen más de una vez, como por ejemplo  $R^5$ , sus significados son independientes entre sí.

- 15 A representa alquilo, es no ramificado (lineal) o ramificado, y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de C. A representa preferiblemente metilo, weiterhin etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o tert-butilo, también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etylpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etylbutilo, 1-etyl-1-metilpropilo, 1-etyl-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, también preferiblemente por ejemplo trifluorometilo. A representa con preferencia particular alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, donde 1-7 átomos de H pueden reemplazarse por OH, F, Cl y/o Br, o alquilo cíclico con 3-7 átomos de C, que puede estar sustituido una vez con OH.

- 20 25 A representa con preferencia muy particular alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o 1,1,1-trifluoroetilo. alquilo cíclico (Cicloalquilo) representa preferiblemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

Cicloalquileno representa preferiblemente ciclopropileno, ciclobutileno, ciclopentileno, ciclohexileno o cicloheptileno.

- 30  $X^1, X^4$  representan preferiblemente CH o N.  $X^2, X^3$  representan preferiblemente CH.  $X^5$  representa preferiblemente N, también CH.  $R^1$  representa preferiblemente H, Hal, A,  $S(O)_m A$ , Ar, Het,  $O[C(R^5)_2]_n Ar$ ,  $O[C(R^5)_2]_n Het$  o  $OR^5$ .  $R^1$  representa con preferencia particular H, Hal, A,  $OR^5$ ,  $S(O)_m A$  o tiazolilo, tiofenilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazoliloxi, donde los heterociclos también pueden estar sustituidos una, dos o tres veces con Hal, A y/o  $O[C(R^5)_2]_p OR^5$ , o una, dos o tres veces con Hal y/o fenilo o fenoxi sustituido con CN.  $R^2$  representa preferiblemente A, Hal,  $[C(R^5)_2]_n N(R^5)_2$ ,  $[C(R^5)_2]_n Het$ ,

5  $O[C(R^5)_2]_nN(R^5)_2$ ,  $O[C(R^5)_2]_nHet$ ,  $[C(R^5)_2]_nOR^5$ ,  $O[C(R^5)_2]_nOR^5$ ,  $O-[C(R^5)_2]_n$ -cicloalquilen-[ $C(R^5)_2]_n-N(R^5)_2$ ,  $[C(R^5)_2]_nNR^5COOA$  o  $CH=CH-COOR^5$ .  $R^3$ ,  $R^3$  representan preferiblemente, en forma independiente entre sí, H o  $R^8$ , con preferencia particular H, metilo, etilo o propilo, con preferencia muy particular H o metilo.  $R^4$ ,  $R^6$  representan preferiblemente H.  $R^7$  representa preferiblemente H o Hal.  $R^5$  representa preferiblemente H, metilo, etilo o propilo, con preferencia muy particular H o metilo.  $R^8$  representa preferiblemente alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo o hexilo.

10 Ar representa por ejemplo fenilo, o-, m- o p-tolilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-tert-butilfenilo, o-, m- o p-fluorofenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p-clorofenilo, o-, m- o p-cianofenilo, también preferiblemente 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, p-iodofenilo, 4-fluoro-3-clorofenilo, 2-fluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromofenilo o 2,5-dimetil-4-clorofenilo.

15 Ar representa con preferencia particular fenilo no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con Hal, A y/o CN.

20 Het representa con preferencia muy particular piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, oxazolidinilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, pirrolilo, isoxazolilo o imidazolidinilo, donde estos grupos también pueden estar sustituidos una o dos veces con Hal, A, COOR<sup>5</sup>, O[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]p-OR<sup>5</sup>, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]nHet<sup>1</sup>, O[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]nHet<sup>1</sup> y/o =O.

25 Het<sup>1</sup> representa preferiblemente piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, oxazolidinilo o imidazolidinilo, donde estos grupos también pueden estar sustituidos una o dos veces con COOA, =O y/o A.

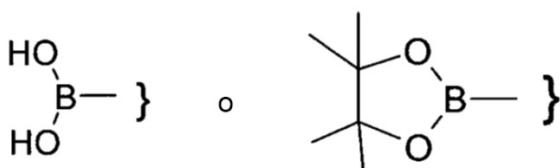
30 Hal representa preferiblemente F, Cl o Br, pero también I, con preferencia particular F o Cl.

35 En la totalidad de la divulgación, todos los grupos que están presentes más de una vez pueden ser iguales o diferentes, es decir que son independientes entre sí. Los compuestos de Fórmula I pueden tener uno o más centros quirales y por lo tanto pueden presentar diferentes formas estereoisoméricas. La Fórmula 1 abarca a todas estas formas.

40 Además los compuestos de Fórmula I y también los materiales de partida para su preparación se preparan por métodos conocidos, como se describe en la bibliografía (por ejemplo en trabajos estándares tales como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Tieme-Verlag, Stuttgart), y bajo condiciones de reacción conocidas que son adecuadas para las reacciones mencionadas. También se pueden utilizar variantes que son conocidas y que no se mencionan.

45 Los compuestos de la fórmula I preferiblemente pueden obtenerse haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula III. La reacción se realiza bajo condiciones de reacción de Suzuki conocidas por los especialistas en la materia.

Los compuestos de partida de las fórmulas II y III son generalmente conocidos. En caso de ser nuevos, pueden prepararse por medio de métodos conocidos. En los compuestos de la fórmula II L representa preferiblemente



50 La reacción se realiza bajo condiciones estándar de acoplamiento de Suzuki. El tiempo de reacción dependiendo de las condiciones utilizadas es entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción entre aproximadamente -30° y 140°, normalmente entre 0° y 100°, especialmente entre aproximadamente 60° y aproximadamente 90°. Como solventes inertes se usan por ejemplo hidrocarburos como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o tert-butanol; éter como dietiléter, diisopropiléter, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; glicoléteres como etilenglicolmonometil- o -monoethyléter (metilglicol o etilglicol), dimetiléter de etilenglicol (diglima); cetonas como acetona o butanona; amidas como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos como acetonitrilo; sulfóxidos como dimetilsulfóxido (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos como ácido fórmico o ácido acético; compuestos nitrogenados como nitrometano o nitrobenceno; ésteres como acetato de etilo o mezclas de los solventes mencionados. Con preferencia particular se usa etanol, tolueno, dimetoxietano.

Los compuestos de la fórmula I también pueden obtenerse preferiblemente intercambiando un grupo R<sup>1</sup> y/o R<sup>7</sup> por otro grupo R<sup>1</sup> y/o R<sup>7</sup>. Preferiblemente se reemplaza un átomo de halógeno por un grupo Het y/o Ar, que tienen los significados provistos en la reivindicación 1. La reacción se realiza preferiblemente bajo condiciones de acoplamiento de Suzuki.

5 Los compuestos de la fórmula I también pueden obtenerse preferiblemente haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula IV con NaNO<sub>2</sub>. La reacción se realiza bajo condiciones estándar. El tiempo de reacción dependiendo de las condiciones utilizadas es entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción entre aproximadamente -30° y 140°, normalmente entre 0° y 100°, especialmente entre aproximadamente 60° y aproximadamente 90°. Como solventes inertes se usan los mencionados precedentemente.

10 También pueden acilarse grupos amino libres de manera convencional con un anhídrido o cloruro de ácido o alquilarse con un halogenuro de alquilo no sustituido o sustituido, en un solvente inerte adecuado como diclorometano o THF y/o en presencia de una base como trietilamina o piridina a temperaturas entre -60 y +30°.

Los compuestos de las fórmulas I también pueden obtenerse liberándose de sus derivados funcionales por solvólisis, especialmente hidrólisis, o por hidrogenólisis.

15 Los materiales de partida preferidos para la solvólisis o hidrogenólisis son aquellos en los que uno o más grupos amino y/o hidroxi están protegidos, preferiblemente aquellos donde un átomo de H unido a un átomo de N se reemplaza por un grupo protector de amino, por ejemplo aquellos correspondientes a la fórmula I, pero que en lugar de un grupo NH<sub>2</sub> contienen un grupo NHR' (donde R' representa un grupo protector de amino, por ejemplo BOC o CBZ).

20 También se prefieren los materiales de partida donde un átomo de H de un grupo hidroxi se reemplaza por un grupo protector de hidroxi, por ejemplo aquellos correspondientes a la fórmula I, pero que en lugar de un grupo hidroxifenilo contienen un grupo R''O-fenilo (donde R'' representa un grupo protector de hidroxi).

También puede haber varios grupos amino y/o hidroxi protegidos iguales o diferentes en la estructura del material de partida. Si los grupos protectores presentes son diferentes entre sí, en muchos casos pueden separarse de manera selectiva.

25 La expresión "grupo protector de amino" es generalmente conocido y hace referencia a grupos adecuados para proteger (bloquear) un grupo amino de reacciones químicas, pero que sean fácilmente removibles después de llevar a cabo la reacción química deseada en otra porción de la molécula. Los ejemplos de dichos grupos son especialmente grupos acilo, arilo, aralcoximetilo o aralquilo no sustituidos o sustituidos. Para la separación de los grupos protectores de amino después de la reacción deseada (o secuencia de reacciones) no son críticos su naturaleza o el tamaño; 30 aunque se prefieren aquellos con 1-20, especialmente 1-8 átomos de C. La expresión "grupos acilo" en el contexto del presente método debe comprenderse en su sentido más amplio. Incluye grupos acilo derivados de ácidos carboxílicos o ácidos sulfónicos alifáticos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos así como especialmente grupos alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo y sobre todo aralcoxicarbonilo.

35 Los ejemplos de dichos grupos acilo son alcanoilo como acetilo, propionilo, butirilo; aralcanoilo como fenilacetilo; aroilo como benzoilo o tolulo; ariloxialcanoilo como POA; alcoxicarbonilo como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, BOC, 2-iodoetoxicarbonilo; aralquilocarbonilo como CBZ ("carbobenciloxy"), 4-metoxibencilocarbonilo, FMOC; arilsulfonilo como Mtr, Pbf o Pmc. Los grupos protectores de amino referidos son BOC y Mtr, también CBZ, Fmoc, bencilo y acetilo.

40 La expresión "grupo protector de hidroxi" también es generalmente conocido y hace referencia a grupos adecuados para proteger un grupo hidroxi de reacciones químicas, pero que sean fácilmente removibles después de llevar a cabo la reacción química deseada en otra porción de la molécula. Los ejemplos de dichos grupos son los grupos arilo, aralquilo o acilo no sustituido o sustituido mencionados precedentemente, y también grupos alquilo. No son críticos la naturaleza ni el tamaño de los grupos protectores de hidroxi para separarlos después de la reacción o secuencia de reacciones deseada; se prefieren los grupos con 1-20, especialmente 1-10 átomos de C. Los ejemplos de grupos protectores de hidroxi son entre otros tert-butoxicarbonilo, bencilo, p-nitrobenzoilo, p-toluensulfonilo, tert-butilo y acetilo, donde se prefiere particularmente bencilo y tert-butilo. Los grupos COOH de ácido aspártico y ácido glutámico se protegen preferiblemente en forma de su tert-butiléster (por ejemplo Asp(Obut)).

50 La liberación de los compuestos de la fórmula I de sus derivados funcionales puede realizarse, dependiendo de los grupos protectores usados por ejemplo con ácidos fuertes, preferiblemente con TFA ácido perclórico, pero también con otros ácidos inorgánicos fuertes como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, ácidos orgánicos carboxílicos fuertes como ácido tricloroacético o ácidos sulfónicos como ácido bencen- o p-toluensulfónico. Puede utilizarse un solvente inerte adicional, pero no siempre necesario. Como solventes inertes se usan preferiblemente ácidos orgánicos, por ejemplo carboxílicos como ácido acético, éteres como tetrahidrofurano o dioxano, amidas como DMF, hidrocarburos hidrogenados como diclorometano, también alcoholes como metanol, etanol o isopropanol, y también agua. También

pueden usarse mezclas de los solventes mencionados. Preferiblemente se usa un exceso de TFA sin la adición de un solvente adicional, ácido perclórico en forma de una mezcla de ácido acético y ácido perclórico 70 % en relación 9:1. La temperatura de reacción para la separación de manera conveniente es entre aproximadamente 0 y aproximadamente 50°, preferiblemente se opera entre 15 y 30° (temperatura ambiente).

5 Los grupos BOC, OBut, Pbf, Pmc y Mtr pueden separarse preferiblemente por ejemplo con TFA en diclorometano o con HCl en dioxano aproximadamente 3 a 5 N a 15-30°, y los grupos FMOC con una solución aproximadamente 5 a 50 % de dimetilamina, dietilamina o piperidina en DMF a 15-30°.

10 Los grupos protectores separables por hidrogenólisis (por ejemplo CBZ o bencilo) pueden separarse por ejemplo por tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador (por ejemplo un catalizador de un metal precioso como paladio, preferiblemente sobre un soporte como carbono). Los solventes adecuados son los mencionados precedentemente, especialmente por ejemplo alcoholes como metanol o etanol o amidas como DMF. La hidrogenólisis se realiza generalmente a temperaturas entre aproximadamente 0 y 100° y presiones entre aproximadamente 1 y 200 bar, preferiblemente a 20-30° y 1-10 bar. La hidrogenólisis de un grupo CBZ se realiza de manera adecuada por ejemplo sobre Pd/C 5 a 10 % en metanol o con formiato de amonio (en lugar de hidrógeno) sobre Pd/C en metanol/DMF a 20-30°.

#### Sales farmacéuticas y otras formas

20 Los compuestos de acuerdo a la invención mencionados se pueden usar en su forma final de no sal. Por otro lado la presente invención abarca también el uso de estos compuestos en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, las que pueden derivar de diferentes ácidos y bases orgánicas e inorgánicas de acuerdo a procedimientos conocidos. Las formas de sal farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula I se producen mayormente en forma convencional. Si el compuesto de Fórmula I de acuerdo a la reivindicación 1 contiene un grupo ácido carboxílico, una de sus sales adecuadas se puede formar, mediante la reacción del compuesto con una base adecuada para dar la correspondiente sal de adición básica.

25 Dichas bases son por ejemplo hidróxidos de metales alcalinos, incluyendo a hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos tales como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcoholatos de metales alcalinos, por ejemplo metanolato de potasio y propanolato de sodio; así como también diferentes bases orgánicas como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Las sales de aluminio de los compuestos de Fórmula I también son útiles. Para ciertos compuestos de Fórmula I se pueden formar sales de adición ácida mediante la reacción de estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo haluros de hidrógeno tales como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o ioduro de hidrógeno, otros ácidos minerales y sus correspondientes sales tales como sulfato, nitrato o fosfato y similares así como también sulfonatos de alquilo y monoarilo tales como etanosulfonato, toluoilsulfonato y benzoilsulfonato, así como también otros ácidos orgánicos y sus correspondientes sales tales como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares.

35 Por lo tanto las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula I incluyen a las siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, benzolsulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, campferato, campfersulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, fosfato diácido, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, galacterato (como ácido mágico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, iodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, ioduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, fosfato monoácido, 2-naftalinsulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, a título enunciativo no taxativo.

45 Además las sales básicas de los compuestos de la presente invención incluyen a título enunciativo no taxativo a sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro (III), hierro (II), litio, magnesio, manganeso (III), manganeso (II), potasio, sodio y cinc. Las preferidas entre las sales anteriores son las de amonio; las sales de metales alcalinos de sodio y potasio, así como también las sales de metales alcalinotérreos de calcio y magnesio. Las sales de los compuestos de Fórmula I de acuerdo a la reivindicación 1 que derivan de bases orgánicas farmacéuticamente aceptables no tóxicas incluyen a sales de amina primaria, secundaria y terciaria, de amina sustituida, incluyendo también aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas así como también resinas de intercambio iónico básicas, por ejemplo arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina (benzatina), diciclohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietylaminooctanol, 2-dimetilaminooctanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etil-piperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, iso-propilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, poliaminas, procaína, purina, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripripilamina así como también tris-(hidroximetil)-metilamina (trometamina), a título enunciativo no taxativo.

Los compuestos de la presente invención que contienen grupos básicos que contienen nitrógeno se pueden hacer cuaternarios por medio de agentes tales como haluros de (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo, por ejemplo cloruro, bromuro e ioduro de metilo, etilo, isopropilo y tert.-butilo; sulfatos de di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo, por ejemplo sulfato de dimetilo, dietilo y diamilo; haluros de (C<sub>10</sub>-C<sub>18</sub>)alquilo, por ejemplo cloruro, bromuro e ioduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearyllo; así como también haluros de aril-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo, por ejemplo cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Con dichas sales se pueden preparar compuestos de acuerdo a la presente invención, tanto solubles en agua como solubles en aceite.

Entre las sales farmacéuticas que se mencionaron previamente las preferidas son acetato, trifluoroacetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hippurato, clorhidrato, bromhidrato, isetonato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sodio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilato y trometamina, a título enunciativo no taxativo.

En particular se prefiere a clorhidrato, diclorhidrato, bromhidrato, maleato, mesilato, fosfato, sulfato y succinato.

Las sales de adición ácida de los compuestos de Fórmula I básicos se producen poniendo en contacto la forma de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado, mediante lo cual se representa la sal en la forma convencional. La base libre se puede regenerar en la forma convencional poniendo en contacto la forma de sal con una base y aislando la base libre. Las formas de base libre se diferencian en cierto sentido de sus correspondientes formas de sal en base a determinadas propiedades físicas tales como la solubilidad en solventes polares; sin embargo en el contexto de la invención de otra forma las sales corresponden a sus respectivas formas de base libre.

Como se mencionó previamente, las sales de adición básica farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula I se forman con metales o aminas tales como metales alcalinos y metales alcalinotérreos o aminas orgánicas. Los metales preferidos con sodio, potasio, magnesio y calcio. Las aminas orgánicas preferidas con N,N'-dibenciletilendiamina, clorprocaina, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

Las sales de adición básica de los compuestos ácidos de acuerdo a la invención se producen poniendo en contacto la forma de ácido libre con una cantidad suficiente de la base deseada en donde la sal se representa en la forma convencional. El ácido libre se regenera poniendo en contacto la forma de sal con un ácido y aislando el ácido libre en la forma convencional. Las formas de ácido libres se diferencian en cierto sentido de sus correspondientes formas de sal en base a determinadas propiedades físicas tales como solubilidad en solventes polares; sin embargo en el contexto de la invención, las sales corresponden de otra forma a sus respectivas formas de ácido libre.

Si un compuesto de acuerdo a la invención contiene más de un grupo que puede formar dichas sales farmacéuticamente aceptables, entonces la invención también abarca múltiples sales. Las formas de sales múltiples típicas incluyen, por ejemplo, a bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disodio y triclorhidrato, a título enunciativo no taxativo.

En vista de lo anterior, se puede ver que bajo la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" en el presente contexto se designa a un ingrediente activo el cual contiene un compuesto de Fórmula I en la forma de una de sus sales, en particular cuando esta forma de sal provee mejores propiedades farmacocinéticas al ingrediente activo en comparación con la forma libre del ingrediente activo o cualquier otra forma de sal del ingrediente activo usada previamente. La forma de sal farmacéuticamente aceptable del ingrediente activo también puede proveer a este ingrediente activo una propiedad farmacocinética deseada que no poseía previamente, y puede incluso influenciar en forma positiva la farmacodinamia de este ingrediente activo en términos de su eficacia terapéutica en el cuerpo.

Es también un objeto de la invención una composición farmacéutica que contiene por lo menos un compuesto de Fórmula I y/o sus sales y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo las mezclas de los mismos en todas las proporciones, así como también opcionalmente transportadores y/o adyuvantes.

Las formulaciones farmacéuticas pueden estar presentes en la forma de unidades de dosificación las cuales contienen una cantidad determinada de un ingrediente activo por unidad de dosificación. Dicha unidad puede contener por ejemplo entre 0,5 mg y 1 g, preferiblemente entre 1 mg y 700 mg, en particular preferiblemente entre 5 mg y 100 mg de un compuesto de la presente invención, dependiendo del estado de la enfermedad tratada, de la vía de administración y de la edad, peso y estado del paciente, o las formulaciones farmacéuticas se puede administrar en la forma de unidades de dosificación, las cuales contienen una cantidad determinada un ingrediente activo por unidad de dosificación. Las formulaciones de dosis unitarias preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o dosis parcial, como se indicó anteriormente, o una fracción correspondiente de las mismas de un ingrediente activo. Además dichas formulaciones farmacéuticas se pueden preparar con un método generalmente conocido en el campo farmacéutico.

- 5 Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para su administración a través de cualquier ruta adecuada, por ejemplo por una ruta oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Dichas formulaciones se pueden producir mediante cualquier método conocido en el arte farmacéutico, en los cuales por ejemplo el ingrediente activo se pone en contacto con el o los vehículos o excipientes.
- 10 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración oral se pueden usar como unidades separadas, como por ejemplo cápsulas o tabletas; polvos o granulados; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; en jabones o espumas comestibles; o en emulsiones de aceite en agua o emulsiones de agua en aceite.
- 15 Por ejemplo en el caso de una administración oral en la forma de una tableta o cápsula el componente de ingrediente activo se puede combinar con un vehículo inerte farmacéuticamente aceptable para vía oral, y no tóxico, como por ejemplo etanol, glicerina, agua y similares. Los polvos se producen por molienda del compuesto a un tamaño fino adecuado y con un vehículo farmacéutico molido en forma similar, como por ejemplo un hidrato de carbono comestible como por ejemplo almidón o manitol.
- 20 Puede haber también presente un agente saborizante, un conservante, un agente dispersante y un agente colorante.
- 25 Las cápsulas se producen mediante la preparación de una mezcla en polvo como se describió anteriormente y se usan para llenar cubiertas de gelatina preformadas. Pueden agregarse agentes lubricantes y deslizantes a la mezcla en polvo antes de la operación de relleno, como por ejemplo ácido silílico altamente disperso, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida. También se puede agregar un agente desintegrante o agente solubilizante, como por ejemplo agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio para mejorar la disponibilidad del medicamento después de la ingestión de la cápsula.
- 30 Además, según sea necesario o requerido se pueden agregar a la mezcla agentes aglutinantes, lubricantes y desintegrantes así como también un agente colorante. Los agentes aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, como por ejemplo glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales o sintéticas, como por ejemplo acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, y similares. Entre los agentes lubricantes que se usan en estas formas de dosificación se incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Entre los agentes desintegrantes se incluyen, a título enunciativo no taxativo, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantano y similares. Las tabletas se formulan por ejemplo mediante los pasos de preparar una mezcla en polvo, granular o comprimir por secado, agregar un agente lubricante y un agente desintegrante y comprimir todo lo anterior en tabletas. Una mezcla en polvo se prepara mediante los pasos de mezclar el compuesto adecuadamente molido con un agente de dilución o una base, como se describió anteriormente, y opcionalmente con un agente aglutinante, como por ejemplo carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de disolución, como por ejemplo parafina, un agente acelerador de resorción, como por ejemplo una sal cuaternaria y/o un agente de absorción, como por ejemplo bentonita, caolina o fosfato de dicalcio. La mezcla en polvo se puede granular por agregado de un agente aglutinante, como por ejemplo un jarabe, pasta de almidón, goma acacia o soluciones de celulosa o materiales poliméricos y comprimirse a través de un tamiz. Como alternativa para la granulación la mezcla en polvo se puede tratar con una máquina de tableteo, en donde se producen grumos de forma irregular, que se rompen para formar granulados. Los granulados se pueden lubricar por medio de agregado de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral, para prevenir la adhesión a los moldes de las tabletas. La mezcla lubricada se comprime entonces a tabletas. Los compuestos de la presente invención también pueden combinarse con un vehículo inerte de flujo libre y luego prensarse directamente a tabletas sin llevar a cabo los pasos de granulación o compresión. Puede haber presente una capa protectora transparente u opaca, que consiste en un material sellador de shellac, una capa de azúcar o material polimérico y una capa pulida de cera. Estos recubrimientos pueden contener un agente colorante agregado para ser capaz de diferenciar las diferentes unidades de dosificación.
- 35 Los líquidos orales, como por ejemplo soluciones, jarabes y elixires, se pueden producir en la forma de unidades de dosificación de forma que una cantidad dada contiene una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes se pueden preparar por disolución del compuesto en una solución acuosa de saborizante apropiado, mientras que los elixires se preparan mediante el uso de un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones se pueden formular mediante la dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. También se pueden agregar agentes solubilizantes y agentes emulsionantes, como por ejemplo alcohol isoestearílico etoxilado y polioxietilenosorbitol éter, agentes conservantes, agentes saborizantes, como por ejemplo aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales, y similares.
- 40 45 50 55 Las formulaciones en dosificaciones unitarias para administración oral opcionalmente se pueden colocar dentro de microcápsulas. La formulación también se puede preparar de forma que la liberación sea de tipo prolongada

o retardada, como por ejemplo mediante el recubrimiento o la inmersión del material particulado en polímeros, ceras y similares.

5 Los compuestos de Fórmula I así como también sus sales se pueden preparar también en la forma de sistemas de liposomas, como por ejemplo de vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas también pueden estar elaborados de diferentes fosfolípidos, como por ejemplo colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

10 Los compuestos de Fórmula I así como también sus sales también se pueden administrar mediante el uso de anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los que se acoplan las moléculas de compuesto. Los compuestos también se pueden acoplar a polímeros solubles como vehículos farmacológicos dirigidos. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímeros de pirano, polihidroxipropil metacrilamidoenol, polihidroxietil aspartamidoenol o polietilenóxido polilisina, sustituidos con radicales de palmitoilo. Además los compuestos se pueden unir a una clase de polímeros biodegradables para conseguir una liberación controlada de un fármaco, por ejemplo ácido poliláctico, poli-épsilon-caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros en bloque de hidrogeles entrecruzados o anfipáticos.

15 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración transdérmica se pueden presentar como parches individuales para un contacto íntimo y prolongado con la epidermis del receptor. El ingrediente activo se puede por ejemplo proveer a partir del parche por medio de iontoporesis, como se describe en general en Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).

20 Los compuestos farmacéuticos adaptados para la administración tópica se pueden formular como ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, atomizados, aerosoles o aceites.

25 Para el tratamiento de los ojos u otros tejidos externos, por ejemplo la boca y la piel, las formulaciones preferiblemente se aplican como ungüentos o cremas tópicas. Cuando se formula como ungüento, el ingrediente activo se puede usar con una base de crema parafínica o miscible con agua. Como alternativa, el ingrediente activo se puede formular en una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.

30 Entre las formulaciones farmacéuticas adaptadas para su aplicación tópica a los ojos se incluyen gotas para ojos, en donde el ingrediente activo se disuelve o suspende en un vehículo adecuado, en particular un solvente acuoso.

35 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para aplicación tópica por boca incluyen tabletas rómbicas, pastillas y agentes para enjuague bucal.

40 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración rectal se pueden presentar en la forma de supositorios o enemas.

45 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración nasal en las que el vehículo es un sólido, contienen un polvo grueso con un tamaño de partícula por ejemplo en el rango entre 20 y 500 micrómetros, en una forma conocida en el arte, que se administra como inhalación, o sea mediante inhalación rápida a través de las vías nasales con el polvo en un recipiente cerrado en contacto con la nariz. Las formulaciones adecuadas para la administración como atomizado nasal o gotas nasales mediante un agente líquido comprenden soluciones del ingrediente activo en agua o aceite.

50 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración por inhalación incluyen a polvos o nieblas de partículas finas que se pueden producir por medio de diversos tipos de dispensadores de dosis presurizadas con aerosoles, nebulizadores o insufladores.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración vaginal se pueden presentar como formulaciones en pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o atomizados.

45 Entre las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración parenteral se incluyen soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas, que contienen antioxidantes, soluciones amortiguadoras, bacteriostáticos y solutos, mediante los que la formulación se hace isotónica con la sangre del receptor a ser tratado; así como también suspensiones estériles acuosas y no acuosas, que pueden contener agentes de suspensión y espesantes. Las formulaciones se pueden usar en recipientes de dosis individuales o de dosis múltiples, por ejemplo ampollas o viales sellados, almacenados en forma seca por congelación (liofilizada) de forma que solo se requiere el agregado de líquido vehículo estéril, por ejemplo agua para inyección, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones para inyección formuladas se pueden preparar a partir de polvos estériles, granulados y tabletas.

Ha de comprenderse que, además de los ingredientes particulares antes mencionados, las formulaciones pueden contener otros agentes convencionales del arte en base al tipo particular de formulación; por ejemplo las formulaciones adaptadas para la administración oral pueden contener agentes saborizantes.

5 La cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I depende de varios factores, incluyendo por ejemplo la edad y peso del animal, el estado exacto de la enfermedad que requiere el tratamiento, así como también su grado de severidad, la naturaleza de la formulación así como también la ruta de administración, y en última instancia será determinada por el doctor o el veterinario. Sin embargo la cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención para el tratamiento de crecimientos neoplásicos, por ejemplo un carcinoma colorrectal o de mama, en general está en el rango entre 0,1 y 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) por día, y en particular típicamente en el rango entre 1 y 10 mg/kg de peso corporal por día. Por lo tanto para un mamífero adulto de 70 kg la cantidad real por día normalmente sería entre 70 y 700 mg, en donde esta cantidad se puede dar como dosis individuales diarias o más comúnmente en un régimen de varias dosis parciales (como por ejemplo dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de forma de igualar la dosis diaria total. Una cantidad eficaz de una sal o solvato o un derivado funcionalmente fisiológicamente de los mismos puede determinarse como una proporción de la cantidad eficaz del compuesto de la presente invención *per se*. Para el tratamiento de otras enfermedades mencionadas previamente puede asumirse que son adecuadas dosificaciones similares a las anteriores.

10 La invención además se relaciona con composiciones farmacéuticas que contienen por lo menos un compuesto de Fórmula I y/o sus sales y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo las mezclas de los mismos en todas las proporciones, y por lo menos una sustancia farmacéuticamente activa adicional.

15 20 Es objeto de la invención también un conjunto (Kit), que consiste en paquetes separados de

(a) una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I y/o sus sales y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo las mezclas de los mismos en todas las proporciones, y

(b) una cantidad eficaz de un agente farmacéutico adicional.

25 El kit contiene recipientes adecuados tales como cajas o cajas de cartón, botellas, bolsas o ampollas individuales. El kit puede contener por ejemplo ampollas separadas, en las cuales hay presente o está en forma liofilizada, una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I y/o sus sales y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo las mezclas de los mismos en todas las proporciones, y una cantidad eficaz de un agente farmacéutico adicional.

#### Uso

30 Los presentes compuestos son adecuados como ingredientes activos farmacéuticos para mamíferos, en particular para los humanos, en el tratamiento de enfermedades relacionadas con tirosina quinasa. Entre estas enfermedades se incluyen la proliferación de células tumorales, la neovascularización patológica (o angiogénesis) que promueve el crecimiento de los tumores sólidos, la neovascularización del ojo (retinopatía diabética, degeneración macular relacionada con la edad y similares) así como también inflamación (psoriasis, artritis reumatoide y similares).

35 La presente invención abarca el uso de los compuestos de fórmula I y/o sus sales fisiológicamente aceptables para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención del cáncer. Los carcinomas preferidos para el tratamiento son los del grupo de carcinoma de cerebro, carcinoma de tracto urogenital, carcinoma de sistema linfático, carcinoma gástrico, carcinoma de laringe y carcinoma de pulmón. Otro grupo preferido de formas de cáncer son la leucemia monocítica, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón a células pequeñas, cáncer de páncreas, 40 glioblastoma y carcinoma de mama. También se incluye el uso de los compuestos de acuerdo a la invención de acuerdo a la reivindicación 1 y/o sus sales fisiológicamente aceptables para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad en la que está implicada la angiogénesis.

45 Dicha enfermedad en la que está implicada la angiogénesis es una patología del ojo tal como la vascularización de la retina, retinopatía diabética, degeneración macular relacionada con la edad y similares. El uso de los compuestos de fórmula I y/o sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables para la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de enfermedades inflamatorias está dentro del alcance de la presente invención. Entre dichas enfermedades inflamatorias se incluye, por ejemplo, a artritis reumatoide, psoriasis, dermatitis por contacto, reacción de hipersensibilidad de tipo tardío, y similares. También se incluye el uso de los compuestos de fórmula I y/o sus sales fisiológicamente aceptables para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad relacionada con tirosina quinasa o una condición relacionada con tirosina quinasa en un mamífero, en donde un mamífero enfermo que necesita de dicho tratamiento recibe una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo a la invención. La cantidad terapéutica depende de la enfermedad particular y puede ser determinada por las personas con experiencia en el arte sin demasiado esfuerzo. La presente invención incluye también el uso de los compuestos de fórmula I y/o sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables para la preparación

- de un medicamento para el tratamiento o prevención de vascularización de retina. Los métodos para el tratamiento o prevención de las patologías del ojo tales como retinopatía diabética y degeneración macular relacionada con la edad son también una parte de la invención. El uso para el tratamiento o prevención de enfermedades inflamatorias como artritis reumatoide, psoriasis, dermatitis por contacto y reacción de hipersensibilidad de tipo tardío, así como también para el tratamiento o la prevención de patologías óseas del grupo del osteosarcoma, osteoartritis y raquitis, está dentro del alcance de la presente invención.
- La expresión "enfermedades o condiciones relacionadas con las tirosina quinasas" designa a los estados patológicos que dependen de la actividad de una o más tirosina quinasas. Las tirosina quinasas están relacionadas en forma directa o indirecta con las vías de transducción de señal de diferentes actividades celulares, entre ellas la proliferación, la adhesión y la migración, así como también la diferenciación. Entre las enfermedades que están asociadas con la actividad de tirosina quinasa se incluye a la proliferación de células tumorales, la neovascularización patológica que promueve el crecimiento de los tumores sólidos, la neovascularización del ojo (retinopatía diabética, degeneración macular relacionada con la edad y similares) así como también la inflamación (psoriasis, artritis reumatoide y similares).
- Los compuestos de fórmula I se pueden administrar a los pacientes para el tratamiento de cáncer, en particular tumores de crecimiento rápido.
- Se da una preferencia particular al uso para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades, en donde la enfermedad es un tumor sólido.
- El tumor sólido se selecciona preferiblemente a partir del grupo de los tumores de pulmón, epitelio escamoso, de vejiga, de estómago, de riñón, de cabeza y cuello, de esófago, de cérvix, de tiroides, de intestino, de hígado, de cerebro, de próstata, de tracto urogenital, de sistema linfático, de estómago y/o de laringe.
- El tumor sólido se selecciona preferiblemente del grupo de adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón a células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastoma, carcinoma de colon y carcinoma de mama.
- Además, se da preferencia al uso para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un tumor de la sangre y del sistema inmunológico, en especial para el tratamiento de un tumor que se selecciona del grupo de leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfática aguda y/o leucemia linfática crónica.
- Los compuestos de fórmula I divulgados se pueden administrar en conjunto con otros terapéuticos, incluyendo a agentes anticancerosos. Tal como se usa en la presente, el término "agente anticánceroso" se refiere a cualquier agente administrado a un paciente con cáncer con el propósito de tratar el cáncer.
- El tratamiento contra el cáncer que se define en la presente se puede usar como terapia individual o además del compuesto de acuerdo a la invención, puede comprender cirugía convencional o terapia con radiación o quimioterapia. Dicha quimioterapia puede incluir una o más de las siguientes categorías de agentes antitumorales: (i) agentes antiproliferativos /antineoplásicos/de daño al ADN y combinaciones de los mismos, tales como los que se usan en oncología médica, tales como agentes alquilantes (por ejemplo cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, mefalamo, clorambucilo, busulfán y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo antifolato, tal como fluorpirimidina, tal como 5-fluoruracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosinarabinoside, hidroxiurea y gemcitabina); antibióticos antitumorales (por ejemplo antraciclina, tal como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimitóticos (por ejemplo alcaloides vinca, tales como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina, y taxoides, tales como taxol y taxotere); inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo epipodofilotoxina, tal como etopósido y teniposidp, amsacrina, topotecano, irinotecano y camptotecina) y agentes de diferenciación celular (por ejemplo ácido todo-trans-retinoico, ácido 13-cis-retinoico y fenretinide); (ii) agentes citostáticos, tales como anti-estrógeno (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno e iodoxifeno), agentes que disminuyen la expresión de receptores de estrógenos (por ejemplo fulvestrant), anti-andrógenos (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida y ciproteronacetato), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorelina y buserelina), progesterona (por ejemplo megestrolacetat), inhibidores de aromatasa (por ejemplo anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de 5α-reductasa, tal como finasterida; (iii) agentes que inhiben la invasión de las células cancerosas (por ejemplo inhibidores de metaloproteínasas, tal como marimastat e inhibidores de la función del receptor activador de plasminógeno-uroquinasa); (iv) inhibidores de la función de factores de crecimiento, por ejemplo incluyendo a inhibidores tales como anticuerpos anti-factor de crecimiento, anticuerpos anti-receptor de factor de crecimiento (por ejemplo el anticuerpo anti-erbB2 Trastuzumab [Herceptin™] y el anticuerpo anti-erbB1 Cetuximab [C225]), inhibidores de farnesiltransferasa, inhibidores de tirosina quinasa y serina/treonina quinasa, por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo inhibidores de tirosina quinasas de la familia del EGFR, tales como N-(3-clor-4-fluorfenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)-quinazolin-4-amina (Gefitinib, AZD1839), N-(3-etilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (Erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorfenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), por ejemplo inhibidores del factor de crecimiento derivado de plaquetas y por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos; (v) agentes antiangiogénicos,

así como también los que inhiben el factor de crecimiento endotelial vascular (por ejemplo el anticuerpo contra el factor de crecimiento endotelial vascular [Avastin<sup>TM</sup>], compuestos tales como se divultan en las Solicitudes de Patente Internacionales WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354) y compuestos, agentes que actúan a través de otros mecanismos (por ejemplo linomida, inhibidores de la función de la integrina-β3 y angiostatina); (vi) agentes de daño vascular, tales como Combretastatina A4 y los compuestos que se divultan en las Solicitudes de Patente Internacional WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213; (vii) terapias antisentido, por ejemplo aquellas dirigidas contra los blancos previamente indicados tales como ISIS 2503, un antisentido anti-Ras; (viii) estrategias de terapia génica, incluyendo por ejemplo a estrategias para el reemplazo de genes alterados, tal como p53 alterado o BRCA1 o BRCA2 alterados, estrategias de GDEPT (terapias con profármacos 10 enzimáticos dirigidas por genes) aquellas que usan citosindesaminasa, timidinquinasa o una enzima nitroreductasa de origen bacteriano, así como también estrategias para incrementar la tolerancia del paciente contra quimioterapia y radiación, tales como terapia contra genes de resistencia a múltiples fármacos; y (ix) estrategias de inmunoterapia, incluyendo por ejemplo a estrategias ex vivo e *in vivo* para incrementar la inmunogenicidad de las células tumorales 15 del paciente, tales como transfección con citoquinas, tales como interleuquina 2, interleuquina 4 o factor estimulador de colonias de macrófagos y granulocitos, estrategias para reducir la anergia de las células T, estrategias con el uso de células inmunológicas transfectadas, tales como con células dendríticas transfectadas con citoquina, estrategias que usan líneas celulares tumorales transfectadas con citoquina y estrategias que usan anticuerpos anti-idiotípicos.

Los compuestos de Fórmula I se pueden combinar en forma preferida, pero no excluyente, con los fármacos de la siguiente Tabla 1.

Tabla 1.

Agentes alquilantes	Ciclofosfamida	Lomustina
	Busulfán	Procarbazina
	Ifosfamida	Altretamina
	Melfalan	Estramustinfosfato
	Hexametilmelamina	Mecloroetamina
	Tiotepa	Estreptozocina
Agentes de platino	Cisplatino	Carboplatino
	Oxaliplatinio	ZD-0473 (AnorMED)
	Espiroplatino	Lobaplatino (Aetema)
	Carboxiftalatoplátnio	Satraplatino (Johnson
	Tetraplatino	Matthey)
	Ormiplatino	BBR-3464 (Hoffmann-La

Antimetabolitos	Azacitidina	Tomudex
	Gemcitabina	Trimetrexato
	Capecitabina	Desoxicofomicina
	5-Fluorouracilo	Fludarabina
	Floxuridina	Pentostatina
	2-clordesoxiadenosina	Raltitrexed
	6-Mercaptopurina	Hidroxicarbamida
	6-Tioguanina	Decitabina (SuperGen)
Inhibidores Topoisomerasa	Amsacrina de	Rubitecn (SuperGen)
	Epirubicina	Exatecanmesilato
	(Daiichi)	
	Etopósido	Quinamed (ChemGenex)
	Tenipósido o Mitoxantrón	Gimatecán (Sigma- Tau)
	Dexrazoxanet (TopoTarget) Pixantrón (Novuspharma) análogo de Rebecamicina (Exelixis)	Elsamitrucina (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang)
	BBR-3576 (Novuspharma)	KW-2170 (Kyowa Hakko)
Antibióticos Antitumorales	Dactinomicina (Actinomicina D)	Amonafid
	Doxorubicina (Adriamicina) Deoxirubicina	Oxantrazol
	Valrubicina	Losoxantrón
	Daunorubicina (Daunomicina) Epirubicina	Bleomicina sulfato (Blenoxan)
	Terarubicina Idarubicina	Bleomicina ácido
	Plicamicinap	Bleomicina A
	Porfiromicina	Bleomicina B
	Cianomorfolinodoxorubicina (Novantron)	Mitomicina C

Agentes Antimitóticos	Paclitaxel Docetaxel Colchicina Vinblastina Vincristina Vinorelbina Vindesina Dolastatina 10 (NCI)	SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell)
	Rizoxina (Fujisawa) Mivobulina (Warner-Lambert) Cemadotina (BASF)	Therapeutics) IDN 5109 (Bayer)
	RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) Epotilón B (Novartis) T 900607 (Tularik)	A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott)
	T 138067 (Tularik) Criptoficina 52 (Eli Lilly) Vinflunina (Fabre) Auristatina PE (Teikoku Hormone)	LU 223651 (BASF)
	BMS 247550 (BMS)	D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai)
	BMS 184476 (BMS)	Combretastatinas A4 (BMS)
	BMS 188797 (BMS)	Isohomohalicondrin-B (PharmaMar)
	Taxoprexina (Protarga)	ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-Paclitaxel (Enzon) AZ10992 (Asahi)
		IDN-5109 (Indena) AVL8 (Prescient NeuroPharma) Azaepotilón B (BMS) BNP- 7787 (BioNumerik) CA-4-Profármaco Dolastatina-10 (NrH) CA-4 (OXIGENE)
Inhibidores de Aromatasa	Aminoglutetimida	Exemestano
	Letrozol (BioMedicines)	Atamestano
	Anastrazol	YM-511 (Yamanouchi)
Inhibidores de timidilato sintasa	Pemetrexed (Eli Lilly)	Nolatrexed (Eximias)
	ZD-9331 (BTG)	CoFactor™ (BioKeys)
Antagonistas de ADN	Trabectedina (PharmaMar)	
	Glufosfamida (Baxter International)	Mafosfamida (Baxter)
	Albúmina + 32P (Isotope Solutions)	
	Timectacina (NewBiotics)	Apaziquon International)
	Edotreotide (Novartis)	(Spectrum Pharmaceuticals)
Inhibidores de farnesiltransferasa	Arglabina (NuOncology Labs) Ionafarnib (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Tipifarnib (Johnson & Johnson)
	BioPharma)	Perililalcohol (DOR)

Inhibidores de bombas	CBT-1 (CBA Pharma) Tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG) Zosuquidar-trihidrocloruro (Eli Lilly) Biricodar-dicitrato (Vertex)	
<hr/>		
Inhibidores de histona acetiltransferasa	Tacedinalina (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Pivaloiloiximetilbutirato (Titan) Depsipéptido (Fujiisawa)
<hr/>		
Inhibidores metaloproteinasa de	Neovastat (Aeterna Laboratories) Marimastat (British Biotech) Maltolato de galio (Titan) Triapina (Vion)	CMT -3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech)
Inhibidores de ribonucleósido reductasa	Tezacitabina (Aventis) Didox (Molecules for Health)	
<hr/>		
Agonistas de TNF-alfa	7antagonistas Virulizina (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	Revimid (Celgene)
<hr/>		
Antagonistas de receptor de endotelina A	Atrasentano (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
<hr/>		
Agonistas de receptor de ácido retinoico	Fenretinid (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Alitretinoína (Ligand)
<hr/>		
Inmunomoduladores	Interferón Oncophage (Antigenics) GMK (Progenics) Vacuna para adenocarcinoma (Biomira) CTP-37 (AVI(Anosys) BioPharma)	Terapia con Dexosom Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) Vacuna para cáncer (Intercell)
<hr/>		
	JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Synchrovax-Vacunas (CTL Immuno) Vacunas para Melanoma (CTL Immuno) Vacunas para p21-RAS (GemVax)	Noreolina (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) 3-Aletina (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)
<hr/>		

Agentes hormonales y antihormonales	Estrógenos,	Prednisona
	Estrógenos conjugados,	Metilprednisolona
	Etinilestradiol	Prednisolona
	Clortrianiseno	Aminoglutetimida
	Idenestrol	Leuprolida
	Hidroxiprogesterona caproato	Goserelina
	Medroxiprogesterona	Leuporelina
	Testosterona	Bicalutamida
	Testosterona propionato	Flutamida
	Fluoximesterona	Octreotido
<hr/>		
Agentes fotodinámicos	Talaporfin (Light Sciences)	Pd-Bacteriofórbico (Yeda)
	Theralux (Theratechnologies)	Lutecio-Texafirina (Pharmacyclics)
	Motexafin-Gadolino (Pharmacyclics)	Hipericina
<hr/>		
Inhibidores de tirosinalquinasa	Imatinib (Novartis)	Kahalid F (PharmaMar)
	Leflunomida (Sugen/Pharmacia)	CEP- 701 (Cephalon)
	ZDI839 (AstraZeneca)	CEP-751 (Cephalon)
	Erlotinib (Oncogene Science)	MLN518 (Millenium)
	Canertjnib (Pfizer)	PKC412 (Novartis)
	Escualamina (Genaera)	Fenoxodiol O
<hr/>		
	SU5416 (Pharmacia)	Trastuzumab (Genentech)
	SU6668 (Pharmacia)	ZD4190C225 (ImClone)
	(AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca)	
	Vatalanib (Novartis) PKI166 (Novartis)	rhu-Mab (Genentech)
	GW2016 (GlaxoSmithKline)	EKB-509MDX-H210 (Medarex)
	(Wyeth)	2C4 (Genentech)
	EKB-569 (Wyeth)	MDX-447 (Medarex)
<hr/>		
Agentes varios	SR-27897 (inhibidor de CCK-A,	BCX-1777 (inhibidor de PNP,

	<p>Sanofi-Synthelabo)</p> <p>Tocladesina (agonista de AMP cíclico, Ribapharm)</p> <p>Alvocidib (inhibidor de CDK, Aventis)</p> <p>CV-247 (inhibidor de COX-2, Ivy Medical)</p> <p>P54 (inhibidor de COX-2-, Phytopharm)</p> <p>CapCell™ (estimulante de CYP450, Bavarian Nordic)</p> <p>GCS-IOO (antagonista de gal3, GlycoGenesys)</p> <p>G17DT-inmunógeno (inhibidor de gastrina, Aphton)</p> <p>Efaproxiral (oxigenador, Allos Therapeutics)</p> <p>PI-88 (inhibidor de heparanasa, Progen)</p> <p>Tesmilifeno (antagonista de histamina, YM BioSciences)</p> <p>Histamina (agonista de receptor H2 de histamina, Maxim)</p> <p>Tiazofurina (inhibidor de IMPDH, Ribapharm)</p> <p>Cilengitid (antagonista de Integrina, Merck KGaA)</p> <p>SR-31747 (antagonista de IL-1, Sanofi-Synthelabo)</p> <p>CCI-779 (inhibidor de mTOR-quinasa, Wyeth)</p> <p>Exisulind (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways)</p> <p>CP-461 (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways)</p> <p>AG- 2037 (inhibidor de GART, Pfizer)</p> <p>WX-UK1 (inhibidor de activador de plasminógeno, Wilex)</p> <p>PBI-1402 (estimulante de PMN, Prometic LifeSciences)</p> <p>Bortezomib (inhibidor de proteasoma, Millennium)</p> <p>SRL-172 (estimulante de células T, SR Pharma)</p> <p>TLK-286 (inhibidor de glutatión-S-transferasa, Telik)</p>	<p>BioCryst) Ranpirnasa</p> <p>(estimulante de ribonucleasa, Alfacell)</p> <p>Galarubicina (inhibidor de la síntesis de ARN, Dong-</p> <p>A) Tirapazamina (agente reductor, SRI International)</p> <p>N-acetilcisteína (Agente reductor, Zambon) R-</p> <p>Flurbiprofeno (inhibidor de NFkappaB, Encore) 3CPA (inhibidor de NF-kappaB, Active Biotech)</p> <p>Seocalcitol (agonista de receptor de vitamina D, Leo) 131-I-TM-601 (antagonista de ADN, TransMolecular)</p> <p>Eflornitina (inhibidor de ODC, ILEX Oncology)</p> <p>Ácido minodrónico (inhibidor de osteoclastos, Yamanouchi)</p> <p>Indisulam (estimulante de p53, Eisai)</p> <p>Aplidina (inhibidor de PPT, PharmaMar)</p> <p>Rituximab (anticuerpo anti-CD20, Genentech)</p> <p>Gemtuzumab (anticuerpo anti-CD33, Wyeth Ayerst)</p> <p>PG2 (estimulante de hematopoyesis, Pharmagenesis)</p> <p>Immunol™ (triclosano-oral, Endo)</p> <p>Triacetiluridina (profármaco de uridina, Wellstat)</p> <p>SN- 4071 (agente para sarcoma, Signature BioScience)</p> <p>TransMID-107™ (inmunoToxina, KS Biomedix)</p>
--	---	--

	PT-100 (agonista de factor de crecimiento, Point Therapeutics) Midostaurina (inhibidor de PKC, Novartis) Briostatina-1 (estimulante de PKC, GPC Biotech) CDA-II (promotor de apoptosis, Everlife) SDX-101 (promotor de apoptosis, Salmedix) Ceflatonina (promotor de apoptosis, ChernGenex), PCK-3145 (promotor de apoptosis, Procyon) Doranidazol (promotor de apoptosis, Pola) CHS-828 (agente citoquímico, Leo) ácido trans-retinoico (diferenciador, NIH) MX6 (promotor de apoptosis, MAXIA)
--	--

Dicho tratamiento de combinación se puede llevar a cabo mediante dosificación simultánea, sucesiva o separada de los componentes individuales del tratamiento. Dichos productos de combinación incluyen los compuestos de acuerdo a la invención.

## 5 Ensayos

Los compuestos de fórmula I que se describen en los ejemplos se probaron en los ensayos que se describen a continuación, y se halló que tienen un efecto inhibitorio de quinasas. Otros ensayos son conocidos a partir de la literatura y pueden ser llevados a cabo fácilmente por parte de las personas con experiencia en el arte (véase por ejemplo Dhanabal y col., Cancer Res. 59:189-197; Xin y col., J. Biol. Chem. 274:9116-9121; Sheu y col., Anticancer Res. 18:4435-4441; Ausprunk y col., Dev. Biol. 38:237-248; Gimbrone y col., J. Natl. Cancer Inst. 52:413-427; Nicosia y col., In Vitro 18:538-549).

### Medida de la Actividad de Met Quinasa

La Met quinasa es una proteína recombinante humana expresada a partir de un vector de expresión en Baculovirus como "N-terminal 6His-tagged" (Met, active, Upstate, Nº de Catálogo 14-526) con el objetivo de producción proteica en células de insecto (Sf21; S. frugiperda) y con subsiguiente purificación por cromatografía de afinidad.

Para la medida de la actividad quinasa se pueden usar diferentes sistemas disponibles. La fosforilación radiactiva de una proteína o péptido se mide con ATP marcado (<sup>32</sup>P-ATP, <sup>33</sup>P-ATP) como sustrato por el método de centellografía de proximidad (Sorg y col., J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19), de placa rápida o de unión a filtro. En presencia de un compuesto inhibidor se detecta una señal radiactiva disminuida o no se detecta ninguna señal. Además son útiles como métodos de ensayo que usan las tecnologías de Transferencia de Energía de Resonancia de Fluorescencia Resuelta en el Tiempo (HTR-FRET) y de Polarización de Fluorescencia (FP) (Sills y col., J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214).

Otros métodos de ensayo de ELISA no radiactivo usan anticuerpos específicos para sustratos fosforilados (Fosfoo-AK). Los fosfo-anticuerpos se unen solamente al sustrato fosforilado. Esta unión se puede detectar con un segundo anticuerpo conjugado con peroxidasa, mediante quimioluminiscencia (Ross y col., 2002, Biochem. J.).

### Métodos rápidos en placa (Met Quinasa):

Se usaron como placas de prueba las placas de microtitulación de 96 pocillos FlashplateR de la compañía Perkin Elmer (Nº de Catálogo SMP200). Los componentes de la reacción de quinasa antes descripta se pipetean a la placa de ensayo.

- La Met Quinasa y el sustrato poli Ala-Glu-Lys-Tyr, (pAGLT, 6:2:5:1) se incuban con el  $^{33}\text{P}$ -ATP marcado radiactivamente en presencia y ausencia de las sustancias de prueba en un volumen total de 100  $\mu\text{l}$  a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se detiene con 150  $\mu\text{l}$  de una solución de EDTA 60 mM. Después de incubar durante otros 30 min a temperatura ambiente se separa el sobrenadante por succión y se lavan los pocillos tres veces con 200  $\mu\text{l}$  de una solución de NaCl al 0,9%. La medida de la radiactividad se hace por medio de un contador de centelleo (Topcount NXT, Fa. Perkin- Elmer). Como valor de 100% se usa la reacción de quinasa libre de inhibidor. Este debe estar aproximadamente en el rango entre 6000 y 9000 cpm. Como valor farmacológico nulo se usa estaurosporina a una concentración final de 0,1 mM. Los valores de inhibición ( $\text{IC}_{50}$ ) se calculan mediante el uso del programa RS1\_MTS ()�.
- 5           10      Condiciones de reacción de quinasa por pocillo:  
                30  $\mu\text{l}$  de solución amortiguadora de ensayo  
                10  $\mu\text{l}$  de sustancia de prueba en solución amortiguadora de ensayo con 10 % de DMSO  
                10  $\mu\text{l}$  de ATP (concentración final 1  $\mu\text{M}$  frío, 0,35  $\mu\text{Ci}$  de  $^{33}\text{P}$ -ATP)
- 15           15      50  $\mu\text{l}$  de mezcla de Met Quinasa/sustrato en solución amortiguadora de ensayo; (10 ng enzima/pocillo, 50 ng pAGLT/pocillo)  
                Soluciones usadas:  
                - Solución amortiguadora de ensayo:  
                    HEPES 50 mM  
                    Cloruro de magnesio 3 mM
- 20           20      Ortovanadato de sodio 3 mM  
                Cloruro de manganeso (II) 3 mM  
                Ditiotreitol (DTT) 1 mM  
                pH= 7,5 (con agregado de hidróxido de sodio)  
                - Solución amortiguadora de finalización:
- 25           25      Titriplex III (EDTA) 60 mM  
                -  $^{33}\text{P}$ -ATP: Perkin-Elmer;  
                - Met Quinasa: Upstate, N° de Catálogo 14-526, solución madre 1  $\mu\text{g}/10 \text{ ml}$ ; actividad específica 954 U/mg;  
                - Poli-Ala-Glu-Lys-Tyr, 6:2:5:1: Sigma N° de Catálogo P1152
- 30           30      Pruebas *In vivo*  
                Procedimiento experimental: los ratones hembra Balb/C (criador: Charles River Wiga) al momento del arribo tenían 5 semanas de edad. Se aclimataron durante 7 días a las condiciones de alojamiento. Subsiguentemente, cada ratón se inyectó con 4 millones de células TPR-Met / NIH3T3 en 100  $\mu\text{l}$  de PBS (sin Ca++ y Mg++) por vía subcutánea en el área pélvica. Después de 5 días, se randomizaron los animales a 3 grupos, de forma que cada grupo de 9 ratones tuvo un volumen tumoral promedio de 110  $\mu\text{l}$  (rango: 55 - 165). El grupo control se administró con 100  $\mu\text{l}$  de vehículo (0,25 % de metilcelulosa / solución amortiguadora de acetato 100 mM, pH 5,5), los grupos de tratamiento se administraron con 200 mg/kg de "A56" o de "A91" disueltos en vehículo (volumen total 100  $\mu\text{l}$  / animal) mediante sonda oral en forma diaria. Después de 9 días, los controles tuvieron un volumen promedio de 1530  $\mu\text{l}$  y se finalizó el experimento.
- 35           40      Medida del volumen tumoral: se midieron el largo (L) y el ancho (B) con un calibre y se calculó el volumen tumoral a partir de la fórmula  $L \times B \times B/2$ .

Condiciones de alojamiento: 4 o 5 animales por jaula, alimentación con dieta comercial para ratones (de Sniff).

- En lo anterior y en lo subsiguiente, todas las temperaturas se dan en °C. En los ejemplos siguientes, "procesamiento convencional" significa: que se agrega, si es necesario, agua, si es necesario, para valores de pH entre 2 y 10, dependiendo de la constitución del producto final, se extrae con acetato de etilo o diclorometano, se separa la fase orgánica y se seca sobre sulfato de sodio, se evapora y se purifica por cromatografía sobre gel de sílice y/o por cristalización. Valores de Rf en gel de sílice; eluyente: acetato de etilo/metanol 9:1. Espectrometría de masa (MS): EI (ionización por impacto electrónico) M+ FAB (bombardeo rápido de átomos) (M+H)+ ESI (ionización por electroatomizado) (M+H)+ APCI-MS (ionización química a presión atmosférica – espectrometría de masa) (M+H)+.
- 5

Métodos de HPLC: Método A:

- 10 Velocidad de flujo: 2 ml/min de agua + 0,1 %(Vol.) de TFA : acetonitrilo + 0,1 %(Vol.) de TFA 99:01 - 0:100 0,0 hasta 0,2 min: 99:01 0,2 hasta 3,8 min: 99:01---> 0:100 3,8 hasta 4,2 min: 0:100 Columna: Chromolith Performance RP18e; 100 mm de longitud, diámetro interno 3 mm, longitud de onda: 220nm Tiempo de retención Rt. en minutos [min].

Método B:

- 15 Gradiante: 4,2 min/ Flujo: 2 ml/min 99% (A) : 1 % (B) - agua + 0,01 %(Vol.) de AS (A) : acetonitrilo + 0,01%(Vol.) de AS (B) 0,0 0:100 hasta 0,2 min: 99:01 0,2 hasta 3,8 min 99:01 - 0:100 3,8 hasta 4,2 min 0:100

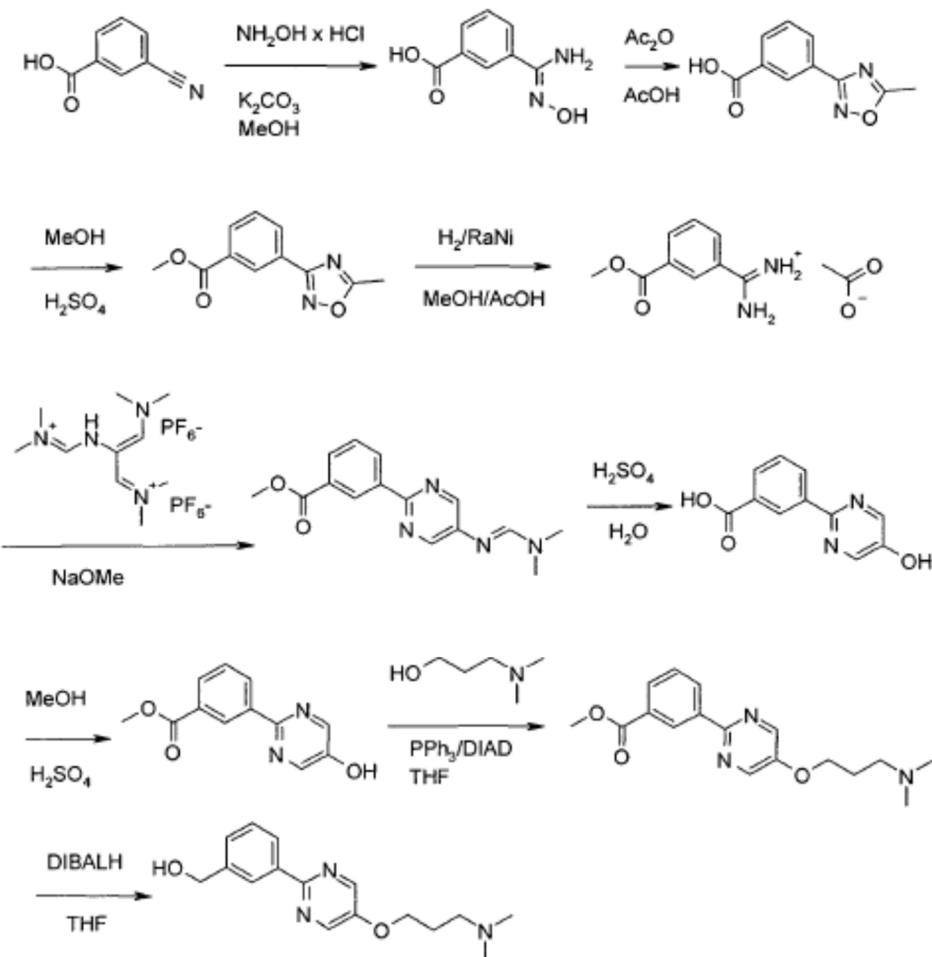
Método C:

Gradiante: 4,2 min/ Flujo: 2 ml/min 99% (A) : 1 % (B) - agua + 0,05 %(Vol.) de AS (A): acetonitrilo + 0,04%(Vol.) de AS (B) 0:100 0,0 hasta 0,2 min: 99:01 0,2 hasta 3,8 min 99:01 - 0:100 3,8 hasta 4,2 min 0:100

## EJEMPLOS

- 20 Preparación de bencilalcoholes

Preparación de {3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-fenil}-metanol



Paso 1:

5 A una suspensión mantenida a 30°C de 500 g (3,40 mol) de ácido 3-cianobenzoico en 8 l de metanol se agregaron 1382 g (10,0 mol) de carbonato de potasio con agitación en porciones. Luego se agregaron 695 g (10,0 mol) de cloruro de hidroxilamonio a una temperatura interna de 40 - 45°C en pequeñas porciones. Luego se calentó la mezcla de reacción durante 15 horas a ebullición. La mezcla de reacción se evaporó al vacío, el residuo se disolvió en agua y se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 37%. El precipitado resultante se filtró por succión, se lavó con agua y se secó al vacío: ácido 3-(N-hidroxicarbamimidoil)-benzoico como cristales incoloros; LCMS 181.

Paso 2:

10 Una mezcla de 614 g (3,41 mol) de ácido 3-(N-hidroxicarbamimidoil)-benzoico, 756 ml (8,0 mol) de anhídrido de ácido acético y 2 l de ácido acético se calentó durante 14 horas a una temperatura de 118°C. La mezcla de reacción se enfrió a 6°C y se filtró por succión. El residuo se recogió en 2 l de agua, se filtró por succión y se lavó exhaustivamente con agua. El residuo se recristalizó desde etanol / agua: ácido 3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico como cristales incoloros; F. 225°C; LCMS 205.

15 Paso 3:

A una suspensión de 30,0 g (147 mmol) de ácido 3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico en 150 ml de metanol se agregaron 7,83 ml de (147 mmol) de ácido sulfúrico concentrado y se calentó durante 18 horas a ebullición. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo, se agregó agua, se filtró por succión y se lavó exhaustivamente con agua: metiléster de ácido 3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico como cristales incoloros; LCMS 219.

## Paso 4:

A una solución de 327 g (1,47 mol) de metiléster de ácido 3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico en 3 l de metanol se agregó 150 ml de ácido acético, 150 ml de agua y 50 g de níquel Raney húmedo y se hidrogenó durante 18 horas a temperatura ambiente y presión normal. El catalizador se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se recogió en tert-butilmetyléter, se calentó a ebullición y se filtró por succión. El residuo se secó al vacío: acetato de 3-metoxicarbonilbenzamidinio como cristales incoloros; LCMS 179.

## Paso 5:

A una suspensión de 259 g (1,09 mol) de acetato de 3-metoxicarbonilbenzamidinio y 528 g (1,08 mol) de dihexafluorofosfato de ({2-dimetilamino-1-[dimetilimoniometil]-vinilamino}-metilen)-dimetil-amonio (preparado según C. B. Dousson et al., Synthesis 2005, 1817) en 1 l de metanol se agregaron por goteo con agitación 2,2 l de una solución recién preparada de metanolato de sodio 1,5 M. Luego se calentó la mezcla de reacción durante 40 min a 60°C y se mantuvo durante 30 min a esta temperatura. Luego se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se diluyó con 10 l de diclorometano y dreimal se lavó con 5 l de agua. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se evaporó. El residuo se recristalizó desde acetato de etilo: metiléster de ácido 3-[5-(dimetilamino-metilenamino)-pirimidin-2-il]-benzoico como cristales color beige; F. 140°C; LCMS 285.

## Paso 6:

A una suspensión de 103,5 g (364 mmol) de metiléster de ácido 3-[5-(dimetilamino-metilen-amino)-pirimidin-2-il]-benzoico en 1,3 l de agua se agregaron 160 ml (2,88 mol) de ácido sulfúrico concentrado y se calentó durante 4 horas a ebullición. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se filtró por succión. El residuo se lavó con agua y se secó al vacío: ácido 3-(5-hidroxipirimidin-2-il)-benzoico como cristales parduzcos; LCMS 217.

## Paso 7:

A una suspensión de 88,0 g (366 mmol) de ácido 3-(5-hidroxipirimidin-2-il)-benzoico en 1,4 l de metanol se agregaron 32,7 ml de (445 mmol) de cloruro de tionilo y se calentó durante 2 horas a 80°C. Luego se agregaron 20 ml de (276 mmol) de cloruro de tionilo y después de 2 horas nuevamente 10 ml de (138 mmol) de cloruro de tionilo. Después de cada agregado se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas a 80°C. La mezcla de reacción se evaporó al vacío hasta un volumen de aprox. 300 ml. El precipitado resultante se filtró y se secó al vacío: metiléster de ácido 3-(5-hidroxipirimidin-2-il)-benzoico como cristales parduzcos; LCMS 231.

## Paso 8:

Una solución mantenida bajo nitrógeno de 6,1 g (26,5 mmol) de metiléster de ácido 3-(5-hidroxi-pirimidin-2-il)-benzoico, 10,5 g (39,8 mmol) de trifenilfosfina y 4,76 ml (39,8 mmol) de 3-(dimetilamino)-1-propanol en 200 ml de THF se enfrió en un baño de hielo y se agregaron, lentamente y con agitación, 8,21 ml (39,8 mmol) de azodicarboxilato de diisopropilo por goteo. Despues de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente la mezcla de reacción se evaporó al vacío. El residuo se particionó entre diclorometano y solución acuosa saturada de sulfato ácido de potasio. Se separó la fase acuosa, se llevó con hidróxido de sodio acuoso saturado hasta un pH de 12 y se extrajo dos veces con diclorometano. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente: metiléster de ácido 3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-benzoico como cristales incoloros; LCMS 316.

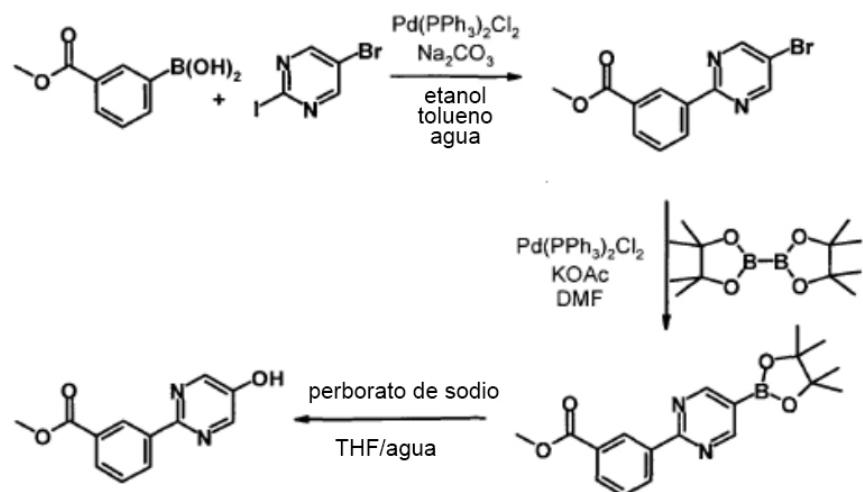
## Paso 9:

A una solución mantenida bajo nitrógeno de metiléster de ácido 12,6 g (40,0 mmol) de 3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-benzoico en 200 ml de THF se agregaron 200 ml de una solución de hidruro de diisobutilaluminio en THF 1 M por goteo y con agitación. Despues de 1 hora de agitación a temperatura ambiente se agregaron 10 ml de una solución acuosa saturada de sulfato de sodio por goteo. El precipitado resultante se filtró por succión y se lavó con diclorometano. El filtrado se secó con sulfato de sodio y se evaporó. El residuo se recogió en una mezcla de dietiléter y éter de petróleo. El precipitado resultante se filtró por succión, se lavó con éter de petróleo y se secó al vacío: {3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-fenil}-metanol como cristales blancos; F. 103-104 °C; LCMS 288; Rt. = 1,76 min (Método A). Ruta de síntesis alternativa para la preparación de metiléster de ácido 3-(5-hidroxi-pirimidin-2-il)-benzoico

De manera análoga puede prepararse:

Compuesto Nro.	Nombre y/o estructura	LCMS [M+H]	Rt. en min
		316	1,73 (Método A)
		300	
		386	
		314	
		400	

Ruta de síntesis alternativa para la preparación de metiléster de ácido 3-(5-hidroxipirimidin-2-il)-benzoico



## Paso 1:

A una solución de 14,5 g (50,5 mmol) de 5-bromo-2-iodpirimidina en 50 ml de tolueno se agregó una solución de 10,6 g (100 mmol) de carbonato de sodio en 50 ml de agua y se calentó bajo nitrógeno a 80°C. Luego se agregaron 351 mg (0,50 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfino)-paladio(II) y una solución de 9,18 g (50,0 mmol) de ácido (3-metoxicarbonilfenil)-borónico en 75 ml de etanol y la suspensión resultante se agitó 24 horas a 80°C. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y el residuo se particionó entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se evaporó. El residuo se recogió en 100 ml de metanol y se agregaron 5,30 g (50 mmol) de carbonato de sodio. La suspensión resultante se calentó durante 32 horas a reflujo. Despues de enfriar a temperatura ambiente se filtró por succión. El residuo se lavó con metanol y agua y se secó al vacío: metilester de ácido 3-(5-bromopirimidin-2-il)-benzoico como cristales color arena; LCMS 293/295; <sup>1</sup>H-RMN (d6-DMSO): δ [ppm] = 3,91 (s, 3H), 7,71 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 8,14 (dt, J = 7,5 Hz, J = 1,5 Hz, 1 H), 8,61 (dt, J = 7,9 Hz, J = 1,4 Hz, 1 H), 8,96 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 9,13 (s, 2H).

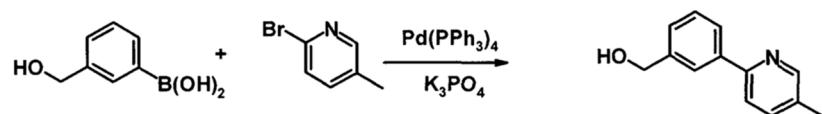
## Paso 2:

Una solución de 7,44 g (25,4 mmol) de metilester de ácido 3-(5-bromopirimidin-2-il)-benzoico y 7,26 g (27,9 mmol) de bis-(pinacolato)-diboro en 50 ml de DMF se agregaron 7,47 g (76,2 mmol) de acetato de potasio y se calentó bajo nitrógeno a 80°C. Luego se agregaron 535 mg (0,76 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfino)-paladio(II) y se agitó durante 18 horas a 80°C. La mezcla de reacción se particionó entre agua y diclorometano. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se evaporó. El residuo se calentó con tert-butilmetyléter, se dejó enfriar, se filtró por succión, se lavó con tert-butilmetyléter y se secó al vacío: metilester de ácido 3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-il]-benzoico como cristales color beige; <sup>1</sup>H-RMN (d6-DMSO): δ [ppm] = 1,35 (s, 12H), 3,92 (s, 3H), 7,72 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 8,15 (dt, J = 7,5 Hz, J = 1,5 Hz, 1 H), 8,69 (dt, J = 7,9 Hz, 1,4 Hz, 1H), 9,04 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 9,07 (s, 2H).

## Paso 3:

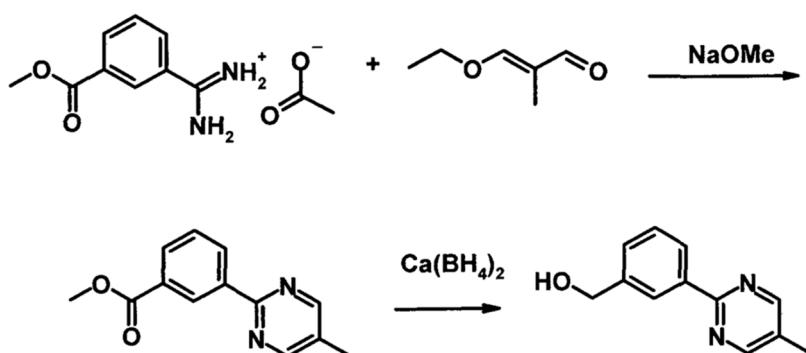
A una solución de 1,93 g (5,39 mmol) de metilester de ácido 3-[5-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-il]-benzoico en 13 ml de THF se agregó una suspensión de 1,24 g (8,09 mmol) de perborato de sodio tetrahidratado en 13 ml de agua y la mezcla bifásica resultante se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y se evaporó el filtrado al vacío hasta aprox. la mitad del volumen original. Se filtró nuevamente y se acidificó el filtrado con 10 ml de ácido clorhídrico 1 N. El precipitado resultante se filtró por succión, se lavó con agua y se secó al vacío: metilester de ácido 3-(5-hidroxipirimidin-2-il)-benzoico como cristales color amarillo claro; LCMS 231; <sup>1</sup>H-RMN (d6-DMSO): δ [ppm] = 3,91 (s, 3H), 7,64 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 8,02 (dt, J = 7,5 Hz, 1,5 Hz, 1H), 8,49 (s, 2H) 8,52 (dt, J = 7,9 Hz, 1,4 Hz, 1H), 8,89 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 10,7 (bs, 1H).

## Preparación de [3-(5-metil-piridin-2-il)-fenil]-metanol



A una suspensión mantenida bajo nitrógeno de 849 mg (4,0 mmol) de fosfato tripotásico, 344 mg (2,0 mmol) de 2-bromo-5-metilpiridina y 304 mg (2,0 mmol) de ácido 3-hidroximetilbencilborónico en 12 ml de dioxano y 1 ml de agua se agregaron 92 mg (0,08 mmol) de tetrakis(trifenilfosfino)-paladio y la mezcla se calentó a ebullición durante 18 horas con agitación. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se particionó entre agua y acetato de etilo. Las fases orgánicas se secaron con sulfato de sodio, se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente: [3-(5-metil-piridin-2-il)-fenil]-metanol como un aceite amarillento; LCMS 200.

## Preparación de [3-5-metil-pirimidin-2-il]-fenil]-metanol



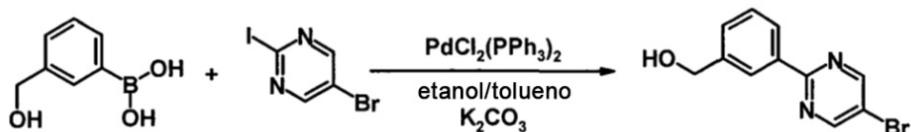
Paso 1:

Una suspensión de 2,41 g (10,0 mmol) de acetato de metiléster de ácido 3-carbamimidoil-benzoico en 40 ml de metanol se agregó 1,31 ml (11,0 mmol) de 3-etoximetacroleína y 2,04 ml (11,0 mmol) de una solución 30% de metanolato de sodio en metanol y la solución resultante se agitó durante 18 horas a 50°C. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y se agregó agua. El precipitado resultante se filtró por succión, se lavó con agua y se secó al vacío: metiléster de ácido 3-(5-metilpirimidin-2-il)-benzoico como cristales incoloros; LCMS 229.

Paso 2:

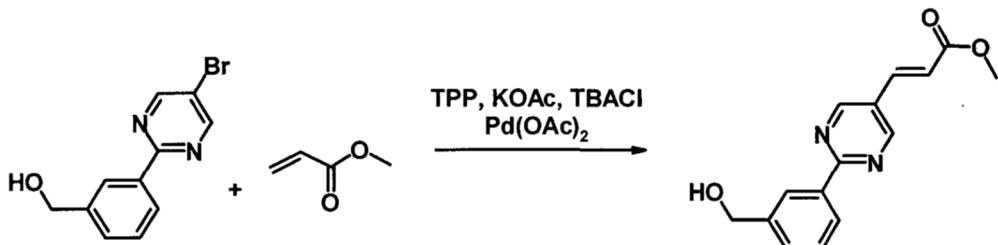
A una suspensión de 400 mg (10,6 mmol) de borohidruro de sodio en 20 ml de THF se agregaron 600 mg (5,41 mmol) de cloruro de calcio pulverizado y se agitó la mezcla durante 1,5 horas a temperatura ambiente. A esta suspensión se agregó con agitación una solución de 751 mg (3,29 mmol) de metiléster de ácido 3-(5-metilpirimidin-2-il)-benzoico en 10 ml de THF por goteo y se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se agregaron 10 ml de NaOH 1 N, agua y diclorometano y se filtró. Se separaron las fases orgánicas del filtrado, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente: [3-(5-metilpirimidin-2-il)-fenil]-metanol como un sólido incoloro; LCMS 201.

Preparación de [3-(5-bromo-pirimidin-2-il)-fenil]-metanol



A una solución mantenida bajo nitrógeno de 95,0 g (332 mmol) de 5-bromo-2-iodopirimidina en 325 ml de tolueno se agregó una solución de 70,0 g (660 mmol) de carbonato de sodio en 325 ml de agua y la mezcla se calentó 80°C. A esto se agregaron 2,3 g (3,3 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfino)palladio(II) y luego se agregó una solución de 50,0 g (329 mmol) de ácido 3-(hidroximetil)-bencilborónico en 650 ml de etanol por goteo. La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a 80°C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. Al filtrado se agregó 1 l de acetato de etilo y 1 l de agua. Se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El residuo se recristalizó desde 2-propanol: [3-(5-bromopirimidin-2-il)-fenil]-metanol como cristales color amarillo claro; F. 115-116°C; LCMS 265,267.

Preparación de metiléster de ácido (E)-3-[2-(3-hidroximetil-fenil)-pirimidin-5-il]-acrílico

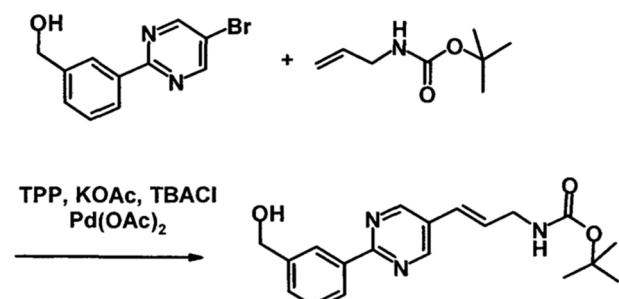


Se suspendieron 100 mg (0,38 mmol) de [3-(5-bromo-pirimidin-2-il)-fenil]-metanol y 51 ml de (0,56 mmol) de acrilato de metilo en 2 ml de DMF y se agregó 20 mg (0,075 mmol) de trifenilfosfina, 222 mg (2,26 mmol) de acetato de potasio

5

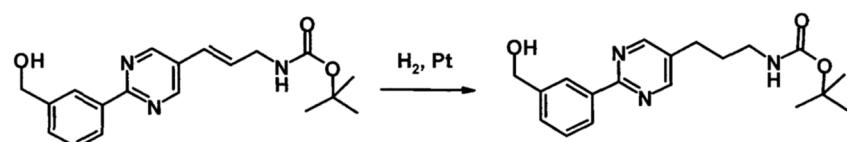
y 157 mg (0,57 mmol) de cloruro de tetra-*n*-butilamonio. La mezcla de reacción se desgasificó, se purgó con argón y bajo atmósfera de argón se agregaron 17 mg (0,075 mmol) de acetato de paladio(II). Se calentó durante 2 h a 80°C. Después de enfriar se agregó agua, donde se formó un precipitado gris claro. Éste se filtró por succión, se lavó con agua y se secó al vacío. El producto se usó en pasos siguientes sin purificación adicional; rendimiento: 111 mg; HPLC: Rt. = 2,42 min (Método A); LC-MS: 271 (M+H).

Preparación de *tert*-butilester de ácido {(E)-3-[2-(3-hidroximetil-fenil)-pirimidin-5-il]-alil}-carbámico



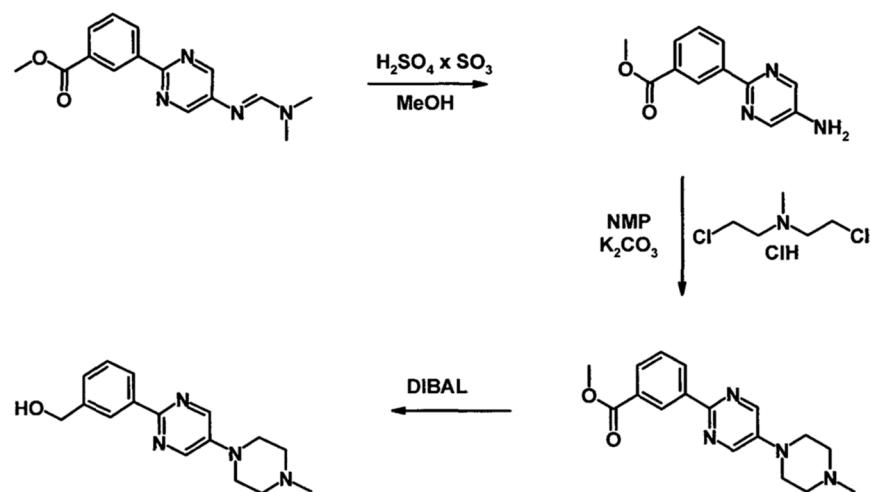
10 Se suspendieron 812 mg (3,06 mmol) de [3-(5-bromo-pirimidin-2-il)-fenil]-metanol y 722 mg (4,59 mmol) de N-alilcarbamato de *tert*-butilo en 16 ml de DMF y se agregaron 160 mg (0,61 mmol) de trifenilfosfina, 1,8 g (4,6 mmol) de acetato de potasio y 1,28 g (4,59 mmol) de cloruro de tetra-*n*-butilamonio. La mezcla de reacción se desgasificó y se purgó con argón y bajo atmósfera de argón se agregaron 137 mg (0,061 mmol) de acetato de paladio(II). Se calentó durante 2 h a 80°C. Después de enfriar se filtró sobre Kieselgur por succión, el filtrado se colocó en agua y se extrajo con 2 x 100 ml de acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El producto se utilizó sin purificación adicional. Rendimiento: 380 mg; HPLC: Rt. = 2,66 min (Método A); LC-MS: 342 (M+H).

15 Preparación de *tert*-butilester de ácido {3-[2-(3-hidroximetil-fenil-pirimidin-5-il)-propil]-carbámico}



20 Se disolvieron 280 mg (0,82 mmol) de *tert*-butiléster de ácido {(E)-3-[2-(3-hidroximetil-fenil)-pirimidin-5-il]-alil}-carbámico en 10 ml de THF, se agitó con 300 mg de platino sobre carbón activado (5%, con un contenido de 56 % de agua) bajo atmósfera de hidrógeno durante 17 h a temperatura ambiente. El catalizador se filtró por succión y el filtrado se evaporó para dar un residuo. Rendimiento: 289 mg; HPLC: Rt. = 2,60 min (Método A), LC-MS: 344 (M+H).

Preparación de {3-[5-(4-metil-piperazin-1-il)pirimidin-2-il]-fenil}-metanol



## Paso 1:

Se suspendieron 10,2 g (35,9 mmol) de metiléster de ácido 3-[5-(dimetilamino-metilenamino)-pirimidin-2-il]-benzoico en 1 l de metanol. Bajo enfriamiento suave (aprox. 5-10°C) se agregaron 5,3 ml de (107,3 mmol) de ácido sulfúrico fumante por goteo (Atención, fuerte reacción exotérmica). Una vez completa la adición se agitó primero durante 30 min a temperatura ambiente y luego a 88°C de temperatura de baño de aceite. La reacción se monitoreó por HPLC. Despues de 20 h se redujo la solución transparente color amarillo oscuro para dar un residuo. El residuo se disolvió en 600 ml de acetato de etilo y se lavó con 2 x 150 ml de NaOH 1 N y 2 x HCl 1 N, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. Rendimiento: 3 g; HPLC: Rt. = 2,17 min (Método A); LC-MS: 300 (M+H).

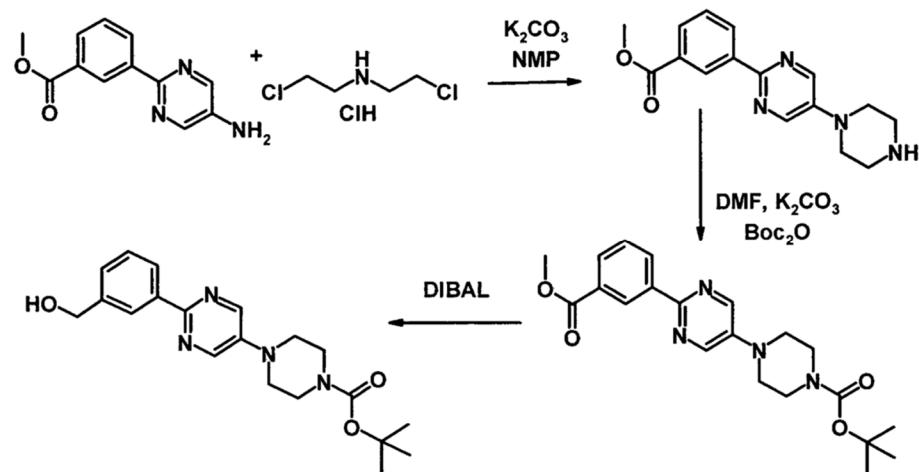
## Paso 2:

10 Se disolvieron 2,5 g (10,9 mmol) de metiléster de ácido 3-(5-amino-pirimidin-2-il)-benzoico en 10 ml de NMP, se agregaron 2,59 g (18,5 mmol) de carbonato de potasio y 3,6 g (18,5 mmol) de clorhidrato de bis-(2-cloro-etil)-etilamina. La suspensión se agitó bajo atmósfera de argón durante 15 h a 120°C. Luego se agitó durante otras 12 h a 140°C. Despues de enfriar a temperatura ambiente se agitó la mezcla de reacción en 150 ml de agua. El precipitado resultante se filtró sobre Kieselgur por succión y se descartó. El filtrado se ajustó con NaOH 32% hasta pH=14. La solución levemente turbia se extrajo con 2 x 200 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para dar un residuo y se secó al vacío. El producto se usó en pasos siguientes sin purificación adicional. Rendimiento: 860 mg; HPLC: Rt. = 2,11 min (Método A); LC-MS: 313 (M+H).

## Paso 3:

20 Se disolvieron 860 mg (2,75 mmol) de metiléster de ácido 3-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-benzoico en 16 ml de THF y a temperatura ambiente se agregaron 13,8 ml (13,8 mmol) de hidruro de diisobutilaluminio en THF 1 M por goteo y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Se agregaron otros 13,8 ml (13,8 mmol) de hidruro de diisobutilaluminio en THF 1 M por goteo y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción bajo enfriamiento con hielo se agregaron 3 ml de solución saturada de sulfato de sodio. A la mezcla gelatinosa se agregó diclorometano, se agitó durante 30 min y se filtró. El filtrado se secó con sulfato de sodio y se evaporó. Rendimiento: 300 mg, sólido amarillo. El producto se usó en pasos siguientes sin purificación adicional; HPLC: 1,68 min (Método A); LC-MS: 285 (M+H).

## Preparación de tert-butiléster de ácido 4-[2-(3-hidroximetil-fenil)-pirimidin-5-il]-piperazin-1-carboxílico



## 30 Paso 1:

Se disolvieron 3,2 g (13,95 mmol) de metiléster de ácido 3-(5-amino-pirimidin-2-il)-benzoico en 80 ml de NMP, se agregaron 4,73 g (25,96 mmol) de cloruro de bis(2-cloroethyl)-amonio y 3,13 g (23,73 mmol) de carbonato de potasio. La suspensión se agitó bajo atmósfera de argón 7 días a 130°C. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se agitó en 1 l de dietiléter. Así se separó un residuo oleoso. Se separó la fase orgánica y se descartó. Al residuo se agregaron 500 ml de acetato de etilo y 200 ml de solución saturada de carbonato ácido de sodio, se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo nuevamente con 500 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El residuo se utilizó sin tratamiento adicional. Rendimiento: 2,4 g; HPLC: Rt. = 2,07 min (Método A); LC-MS: 299 (M+H).

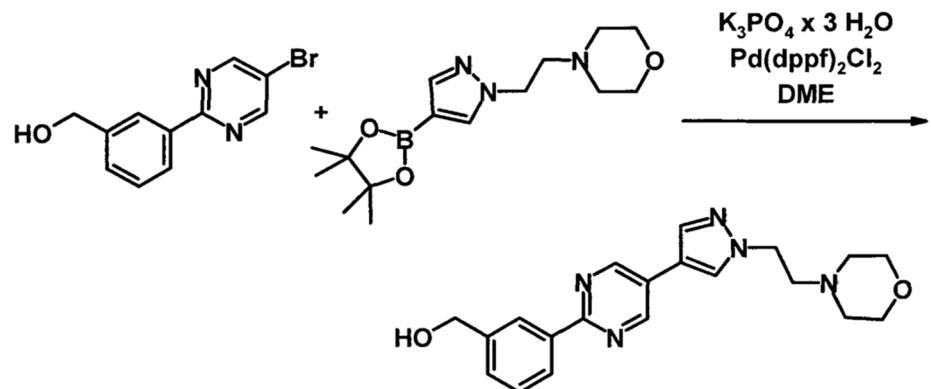
Paso 2:

- 5 Se disolvieron 2,4 g (5,4 mmol) de metiléster de ácido 3-(5-piperazin-1-il-pirimidin-2-il)-benzoico en 15 ml de DMF, se agregaron 2,98 g (21,6 mmol) de carbonato de potasio y 1,5 ml de (7,0 mmol) de dicarbonato de di-tert-butilo y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se recogió en 200 ml de acetato de etilo y 50 ml de solución saturada de carbonato ácido de sodio. Se separó la fase orgánica y se lavó con 50 ml de HCl 1 N, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El producto se usó en pasos siguientes sin purificación adicional. Rendimiento: 1,1 g; HPLC: 3,18 min (Método A); LC-MS: 399 (M+H).

Paso 3:

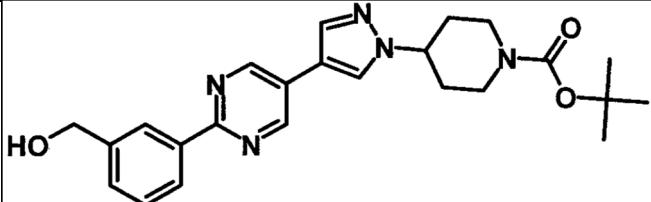
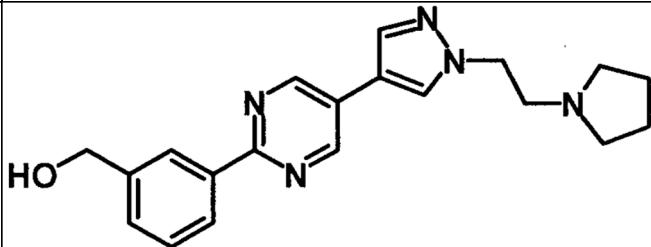
- 10 Se disolvieron 862 mg (2,16 mmol) de tert-butiléster de ácido 4-[2-(3-metoxicarbonil-fenil)-pirimidin-5-il]-piperazin-1-carboxílico en 15 ml de THF y a temperatura ambiente se agregaron 10,8 ml (10,8 mmol) de hidruro de diisobutilaluminio en THF 1 M. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción bajo enfriamiento con hielo se agregaron 3 ml de solución saturada de sulfato de sodio. A la mezcla gelatinosa se agregaron 30 ml de diclorometano y 5 ml de metanol, se agitó durante 10 min y se filtró sobre Kieselgur por succión. El filtrado se secó con sulfato de sodio y se evaporó. El residuo se disolvió en diclorometano, se filtró y el filtrado se evaporó. El producto se usó en pasos siguientes sin purificación adicional; rendimiento: 677 mg; HPLC: 2,66 min (Método A); LC-MS: 371 (M+H).
- 15

Preparación de (3-{5-[1-(2-morfolin-4-il-etyl)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-fenil)-metanol

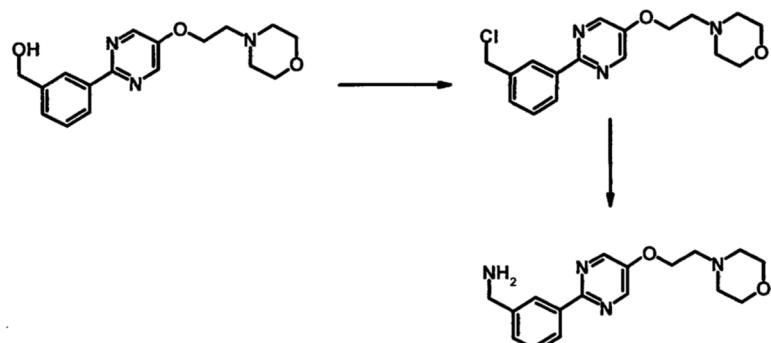


- 20 Bajo atmósfera de argón se disolvieron 2,82 g (10 mmol) de [3-(5-bromo-pirimidin-2-il)-fenil]-metanol en 100 ml de dimetiléter de etilenglicol, se agregaron 3,38 g (10 mmol) de 4-[2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-il]-etyl]-morfolina y 4,25 g (20 mmol) de fosfato tripotásico trihidratado. La mezcla de reacción se evacuó dos veces y se purgó con argón. Se agregaron 840 mg (1,2 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfino)-paladio(II), nuevamente se evacuó y se purgó con argón. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 80°C. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y agua y sobre Celite se filtró. Se separó la fase orgánica, se lavó nuevamente con agua, la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para dar un residuo. El residuo se recristalizó desde isopropanol; rendimiento: 2,74 g, LCMS: 366 (M+H).
- 25

Los siguientes compuestos pueden prepararse de manera análoga. En cada caso se purificaron los productos crudos por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice.

Compuesto Nro.	Nombre y/o estructura	LCMS [M+H]	Rt. en min
		436	
		350	

Preparación de bencilaminas a partir de bencilalcoholes



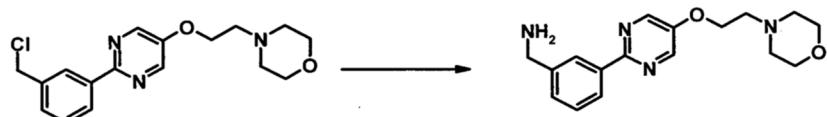
Paso 1:

A 3,66 g (11,6 mmol) de {3-[5-(2-morfolin-4-ylmethoxy)pyrimidin-2-yl]-fenil}-metanol se agregaron 16,5 ml de (227 mmol) de cloruro de tionilo y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se agregó dietiléter, formándose un precipitado. El material obtenido se decantó, se agitó el residuo con 50 ml de acetonitrilo y los cristales formados se filtraron por succión, se lavó con acetonitrilo y dietiléter y se secó. Rendimiento: 4,0 g; cristales color beige claro; Rt. 2,24 min (Método A); LCMS: 334 (M+H).

Paso 2:

Se disolvieron 587 mg (2,70 mmol) de iminodicarboxilato de di-*tert*-butilo en 10 ml de etilmelilcetona, se agregaron 2,64 g (8,10 mmol) de carbonato de cesio y se agitó durante 90 min. Luego se agregó 1,0 g (2,70 mmol) de 4-{2-[3-clorometilfenil]- pirimidin-5-iloxy}-etil}-morfolina y 29 mg (0,22 mmol) de ioduro de litio. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente y durante 6 h a 70°C. La mezcla de reacción se filtró y el residuo se lavó con acetato de etilo, el filtrado se evaporó y se disolvió en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de carbonato ácido de sodio y agua, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El producto crudo se colocó en 5 ml de dioxano y 5 ml de HCl en dioxano 4N y se agitó a temperatura ambiente. Se formó un precipitado, la fase orgánica se decantó y el residuo se disolvió en agua. La fase acuosa se lavó con acetato de etilo, se llevó hasta pH 12 con hidróxido de sodio 32% y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporó. Rendimiento: 510 mg; Rt. = 1,52 min; LCMS 315 (M+H).

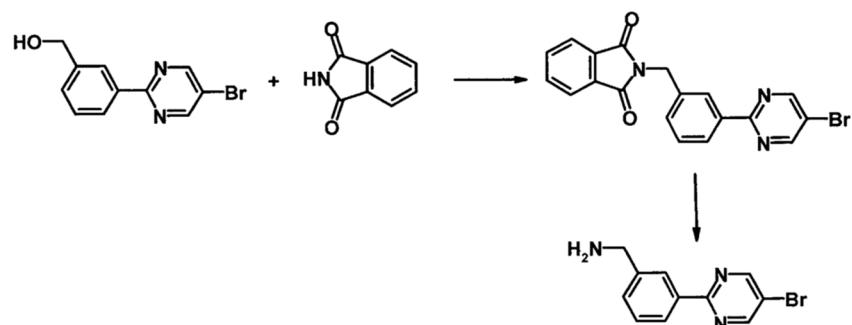
Ruta de síntesis alternativa:



Se disolvieron 5,20 g (14,0 mmol) de 4-{2-[2-(3-clorometil-fenil)-pirimidin-5-iloxi]-etil}-morpholina en 36 ml de 25% solución de amoníaco y 36 ml de *n*-butanol. La mezcla de reacción se irradió a 120°C durante 20 min en un microondas.

- 5 Se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo nuevamente con butanol. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y bajo presión reducida se destiló el butanol y luego se secó bajo alto vacío. El producto se utilizó sin purificación adicional; rendimiento: 2,26 g.

Síntesis alternativa para la preparación de bencilaminas a partir de bencilalcoholes



- 10 Paso 1:

Se disolvieron 5,0 g (18,9 mmol) de [3-(5-bromo-pirimidin-2-il)-fenil]-metanol y 3,05 g (20,7 mmol) de ftalimida en 150 ml de THF, se agregaron 6,9 g (20,7 mmol) de trifenilfosfina unida a polímero (3 mol/g) y se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. Luego se agregaron 4,78 g (20,7 mmol) de azodicarboxilato de di-*tert*-butilo y se agitó bajo atmósfera de nitrógeno durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró, el residuo se lavó exhaustivamente con DMF y DMF/metanol y el filtrado se evaporó. El residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó con agua, se secó y se evaporó. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice; HPLC: Rt. = 3,41 min (Método A), LCMS: 394/396 (M+H).

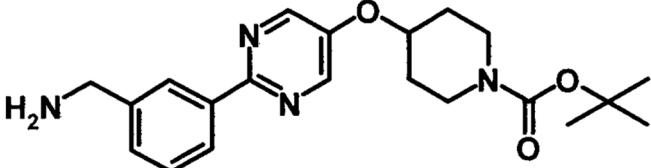
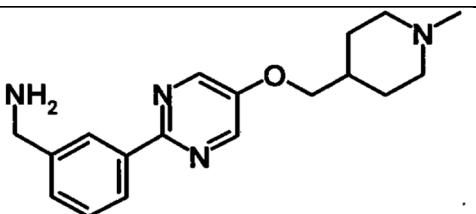
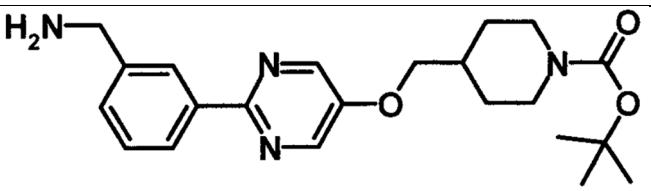
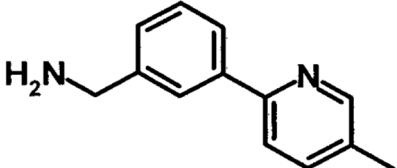
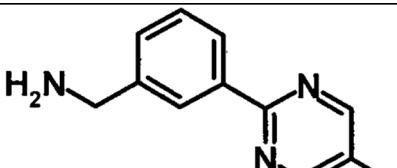
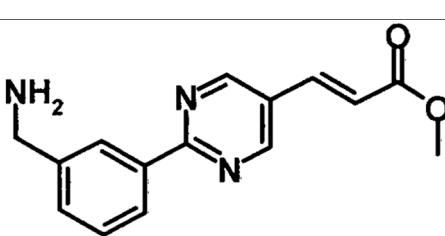
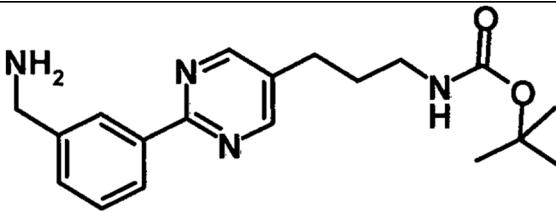
- 15

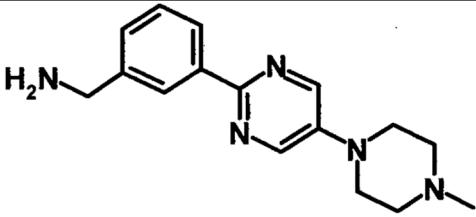
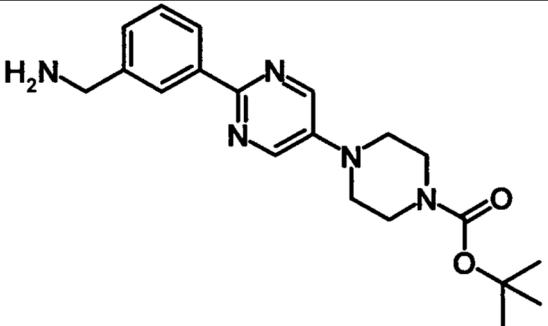
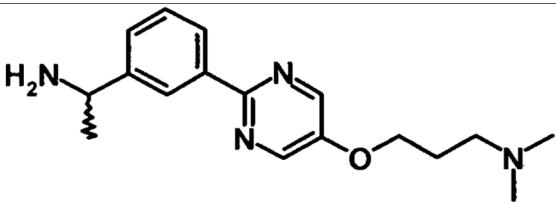
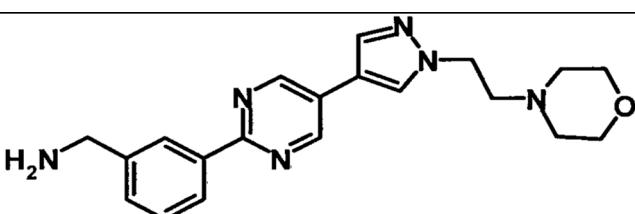
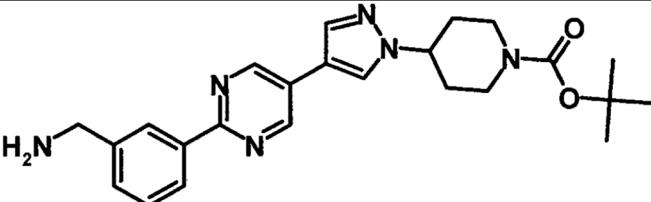
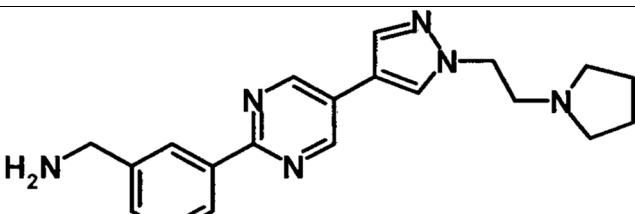
Paso 2:

- 20 El producto del Paso 1 se colocó en 60 ml de etanol y se agregaron 5 equiv. de hidrato de hidrazina. La mezcla de reacción se agitó durante 18 h a 70°C, se evaporó y se recogió en acetato de etilo y solución saturada de carbonato ácido de sodio. Se separó la fase orgánica, se secó y se purificó por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice; HPLC: Rt. = 2,11 min (Método A), LCMS: 264/266 (M+H).

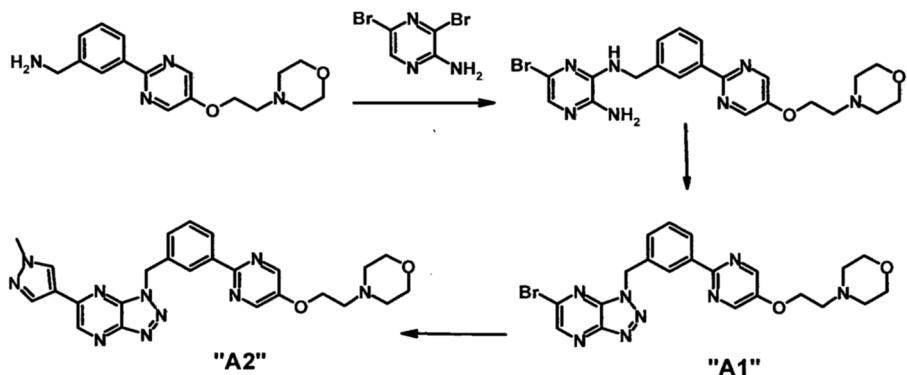
De manera análoga a los métodos descritos se prepararon las siguientes bencilaminas:

Compuesto Nro.	Nombre y/o estructura	LCMS [M+H]	Rt. en min
		299	

		385	
		313	
		399	
		199	
		200	
		270	
		343	

		284	
		370	
		301	
		365	
		435	
		349	

Preparación de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxy)-pirimidin-2-il]-bencil}-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazina ("A2")



5 Paso 1:

A 400 mg (1,27 mmol) de 3-(5-(2-morfolin-4-il-etoxy)-pirimidin-2-il)-bencilamina se agregaron 800 ml de diisopropiletilamina. A esta suspensión se agregaron 319 mg (1,26 mmol) de 2-amino-3,5-dibromopirazina y la mezcla de reacción se agitó durante 5 horas a 130°C. A la solución de reacción color marrón se agregó diclorometano y agua, la fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se evaporó. El producto crudo se purificó por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice. Rendimiento: 396 mg de aceite marrón; Rt. = 2,20 min (Método A), LC-MS: 487 (M+H).

10 Paso 2:

Se disolvieron 396 mg (0,81 mmol) de 5-bromo-N<sup>3</sup>\*3\*-(3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxy)-pirimidin-2-il]-bencil)-pirazin-2,3-diamina en 7 ml de agua/ácido acético 1:1. A esta solución anaranjada se agregó una solución de 562 mg (8,14 mmol) de nitrito de sodio en 3,5 ml de agua lentamente por goteo. La temperatura aumento de 22°C a 26°C. Se agitó durante 15 1 hora a temperatura ambiente. Luego se agitó durante 4 horas a 65°C de temperatura interna.

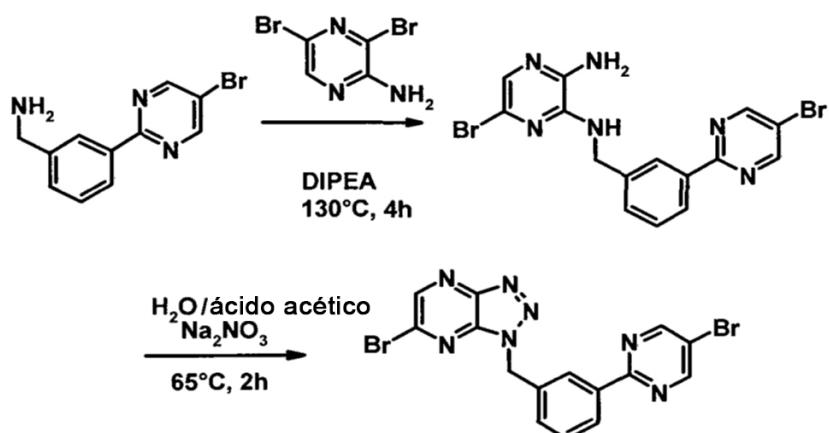
La mezcla de reacción se evaporó, el residuo se disolvió en agua y se neutralizó con más carbonato ácido de sodio. Se separó un aceite marrón. Se extrajo con una mezcla de acetato de etilo y una pequeña cantidad de metanol. La fase orgánica se secó y se evaporó.

20 Una parte del producto crudo se purificó por medio de HPLC preparativa, el resto se utilizó sin purificación adicional. Se obtuvo 6-bromo-1-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxy)-pirimidin-2-il]-bencil}-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazina ("A1"); el producto se presentó como sal de TFA; <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10,05 (b, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,70 (s, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,28 (m, 1H), 7,48-7,54 (m, 2H), 6,08 (s, 2H), 4,58 (b, 2H), 3,98 (b, 2H), 3,1-3,8 (b, 8H).

Paso 3:

25 Bajo atmósfera de argón se disolvieron 225 mg (0,24 mmol) de 6-bromo-1-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxy)-pirimidin-2-il]-bencil}-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazina en 5 ml de dimetiléter de etilenglicol y se agregaron 102 mg (0,48 mmol) de fosfato tripotásico trihidratado y 55 mg (0,26 mmol) de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 H-pirazol. La mezcla de reacción se evacuó dos veces y se purgó con argón. Se agregaron 14 mg (0,02 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfino)-paladio(II), nuevamente se evacuó y se purgó con argón. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 80°C. A la mezcla de reacción se agregaron 10 ml de agua, separándose un aceite. Se extrajo con diclorometano y con diclorometano con aprox. 10% de MeOH, la fase acuosa se llevó hasta pH 14 con NaOH 32% y nuevamente se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se purificó por medio de HPLC preparativa. Se obtuvieron 42 mg de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxy)-pirimidin-2-il]-bencil}-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazina ("A2"); el producto se presentó como sal de TFA; Rt. = 2,26 (Método A), LCMS: 499 (M+H); <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10,01 (b, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,69 (s, 2H), 8,64 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,52 (t, 1H), 6,04 (s, 2H), 4,57 (b, 2H), 3,98 (b, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,1-3,8 (b, 8H).

Preparación de 6-bromo-1-[3-(5-bromo-pirimidin-2-il)-bencil]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazina "B1"



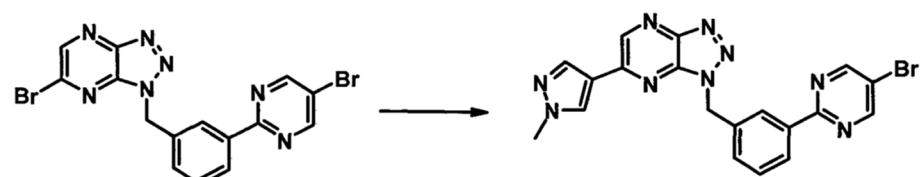
Paso 1:

A 17,2 g (55,3 mmol) de 3-(5-bromo-pirimidin-2-il)-bencilamina y 14,3 g (55,3 mmol) de 2-amino-3,5-dibromopirazina se agregaron 50 ml de (294 mmol) de N-etil-N,N-diisopropilamina. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a 130 °C. La solución se filtró, el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua dos veces. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se evaporó. Rendimiento: 24,85 g, HPLC: Rt = 3,14 min (Método B), LC-MS: [M+H]<sup>+</sup> = 437.

Paso 2:

Se disolvieron 23,9 g (43,7 mmol) de 5-bromo-N'3-[3-(5-bromo-pirimidin-2-il)-bencil]-pirazin-2,3-diamina en 240 ml de agua y 240 ml de ácido acético (96%) y se agregaron 30,1g (437 mmol) de nitrito de sodio disueltos en 240 ml de agua. Se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y durante 4 h a 65°C. La mezcla de reacción se enfrió y el residuo se filtró por succión. El residuo se agitó con éter y se utilizó sin purificación adicional. Rendimiento: 15,5 g, HPLC: Rt = 3,28 min (Método C), LC-MS: [M+H]<sup>+</sup> = 448.

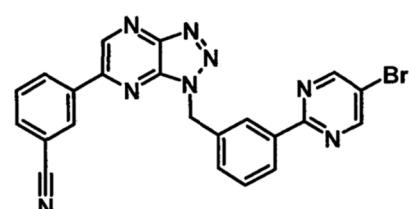
Preparación de 1-[3-(5-bromo-pirimidin-2-il)-bencil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazina ("B2")



15 Se suspendieron 2,00 g (3,67 mmol) de 6-bromo-1-[3-(5-bromo-pirimidin-2-il)-bencil]-1 H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazina, 840 mg (4,04 mmol) de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol y 778 mg (7,34 mmol) de carbonato de sodio en 3,7 ml de (204 mmol) de agua y 15 ml de N,N-dimetilformamida, se desgasificó, se evacuó y se purgó con nitrógeno repetidamente. Se agregaron 257 mg (0,367 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfino)-paladio(II) y nuevamente se evacuó y se purgó con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 24 h a 80°C. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con acetato de etilo y se evaporó. El residuo se agitó con isopropanol y se utilizó sin purificación adicional. HPLC: Rt = 2,96 min (Método A), LC-MS: [M+H]<sup>+</sup> = 448/450, Rt = 2,36 min (Método C); <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 9,19 (s, 1 H), 9,07 (s, 2H), 8,62 (s, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,32 (d, J=5,9, 1 H), 7,64 (d, J=7,7, 1 H), 7,55 (t, J=7,7, 1 H), 6,06 (s, 2H), 3,95 (s, 3H).

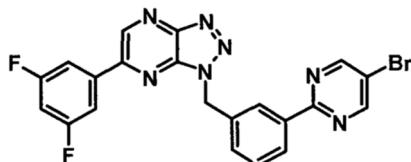
De manera análoga se prepararon los siguientes compuestos

25 3-{3-[3-(5-bromo-pirimidin-2-il)-bencil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il}-benzonitrilo ("B3")



HPLC: Rt = 3,34 min (Método A), LC-MS: [M+H]<sup>+</sup> = 469/471; <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 9,07 (s, 2H), 8,73 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 8,33 (m, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,76 (m, 1 H), 7,72-7,64 (m, 2H), 7,51 (m, 1 H), 7,47 (m, 1 H), 2,54 (s, 2H).

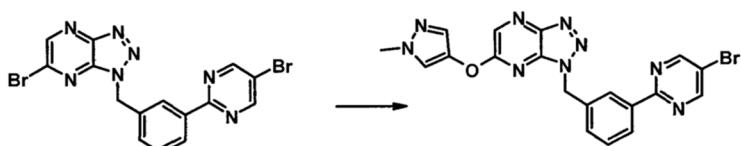
1-[3-(5-bromo-pirimidin-2-il)-bencil]-6-(3,5-difluoro-fenil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazina ("B4")



5

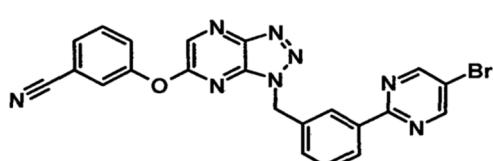
HPLC: Rt = 3,56 min (Método A), LC-MS: [M+H]<sup>+</sup> = 480/482.

Preparación de 1-[3-(5-bromo-pirimidin-2-il)-bencil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-iloxi)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazina ("B5")



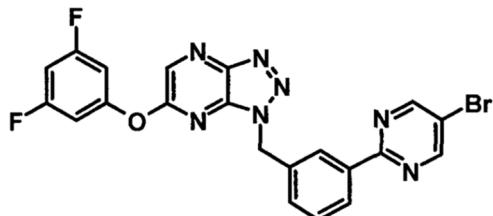
- 10 Se suspendieron 500 mg (0,932 mmol) de 6-bromo-1-[3-(5-bromo-pirimidin-2-il)-bencil]-1 H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazina, 213 mg (1,03 mmol) de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol y 396 mg (1,86 mmol) de fosfato tripotásico trihidratado en 20 ml de dimetiléter de etilenglicol, se desgasificó, se evacuó y se purgó con nitrógeno repetidamente. Se agregaron 65,4 mg (0,093 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfino)-paladio(II) (15,2% de Pd) y nuevamente se evacuó y se purgó con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 24 h a 80°C. La mezcla de reacción se filtró, al filtrado se agregó agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se secaron con sulfato de sodio, se evaporó bajo presión reducida en evaporador rotativo y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Rendimiento: 38 mg, HPLC: Rt = 2,96 min (Método C), LC-MS: [M+H]<sup>+</sup> = 464/466; <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 9,06 (s, 2H), 8,65 (s, 1H), 8,43 (s, 1 H), 8,32 (d, J=7,4, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,58 (d, J=7,6, 1 H), 7,54 (t, J=7,6, 1 H), 6,01 (s, 2H), 3,85 (s, 3H).
- 15 15 De manera análoga se prepararon los siguientes compuestos:

3-[3-(3-(5-bromo-pirimidin-2-il)-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-iloxi]-benzonitrilo ("B6")



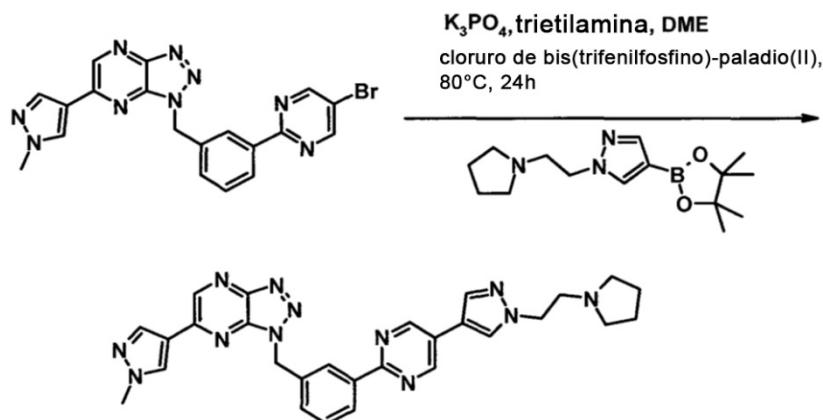
- 25 El producto crudo se purificó por medio de HPLC preparativa. HPLC: Rt = 3,25 min (Método A), LC-MS: [M+H]<sup>+</sup> = 485/487; <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 9,06 (s, 2H), 8,73 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,29 (d, J=7,8, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,75 (dd, J=1,5, 7,2, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,51- 7,41 (m, 3H), 5,82 (s, 2H).

1-[3-(5-bromo-pirimidin-2-il-bencil]-6-(3,5-difluoro-fenoxi)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazina ("B7")



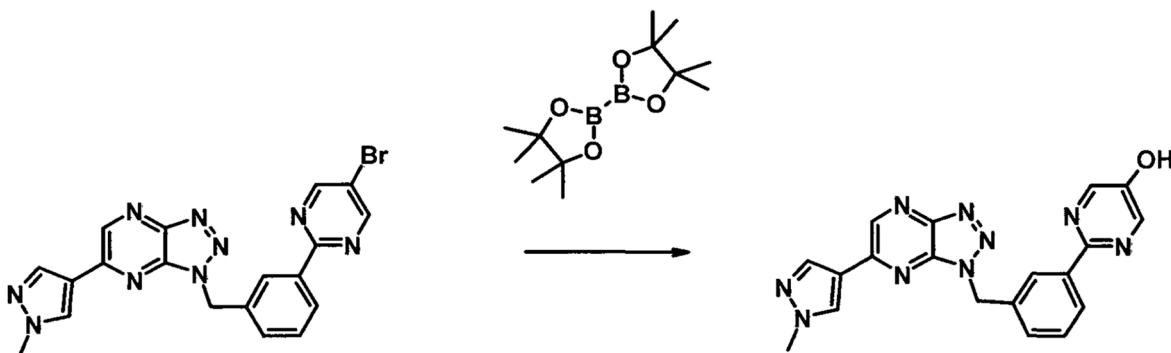
HPLC: Rt = 3,52 min (Método A), LC-MS: [M+H]<sup>+</sup> = 495/497; <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 9,06 (s, 2H), 8,72 (s, 1H), 8,36 (s, 1 H), 8,32-8,28 (m, 1 H), 7,50-7,44 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,18 (m, 1H), 5,87 (s, 2H).

Preparación de clorhidrato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(3-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il-pirimidin-2-il]-bencil}-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazina ("A24")



- 5 Se suspendieron 50 mg (0,104 mmol) de 1-[3-(5-bromo-pirimidin-2-il)-bencil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazina, 51,5 mg de 1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,2,3]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol y 44,0 mg (0,207 mmol) de fosfato triptáxico trihidratado en 2 ml de dimetiléter de etilenglicol, se desgasificó, se evacuó y se purgó con nitrógeno repetidamente. Se agregaron 7,3 mg (0,010 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfino)-paladio(II) (15,2% de Pd) en 1,5 ml de trietilamina y nuevamente se evacuó y se purgó con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 24 h a 80°C. La mezcla de reacción se enfrió y se agregó acetato de etilo y agua. Se separó la fase orgánica, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Luego las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y el solvente se destiló bajo presión reducida. La fase acuosa se extrajo nuevamente con diclorometano, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida. Ambos residuos se purificaron juntos por medio de HPLC preparativa. El residuo se disolvió en metanol, se agregó HCl metanólico y se evaporó en un Genevac. El producto se obtuvo como clorhidrato. HPLC: Rt = 2,36 min (Método A), LC-MS: [M+H]<sup>+</sup> = 533; <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10,13 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 9,16 (s, 2H), 8,64 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,35 (d, J=7,8, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,61 (d, J=7,8, 1H), 7,55 (t, J=7,7, 1H), 6,06 (s, 2H), 4,60 (t, J=6,2, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,69 (t, J=6,1, 2H), 3,52- 1,19 (m, 8H).
- 10
- 15

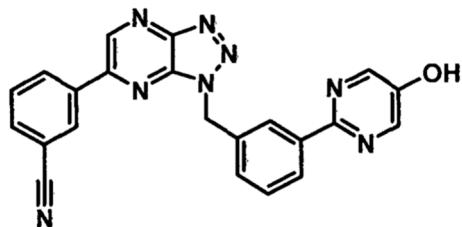
Preparación de 2-{3-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il]metil-fenil}-pirimidin-5-ol ("B8")



- 20 Se suspendieron 800 mg (1,66 mmol) de 1-[3-(5-bromo-pirimidin-2-il)-bencil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazina en 10ml THF y 1 ml de DMF, y se agregaron 515 mg (1,99 mmol) de bis(pinacolato)diboro y 488 mg (4,97 mmol) de acetato de potasio. La mezcla de reacción se evacuó y se purgó con argón repetidamente. Se agregaron 16,3 mg (0,023 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfino)-paladio(II) y nuevamente se evacuó y se purgó con argón. La mezcla de reacción se agitó durante 24 h a 80°C. Una vez consumido completamente el reactivo a la mezcla de reacción se agregaron 255 mg (1,656 mmol) de perborato de sodio trihidratado y 2 ml de agua y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se filtró por succión y se lavó con acetato de etilo. Luego el filtrado se llevó hasta pH 12 con solución de NaOH y se extrajo con acetato de etilo dos veces. Luego las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida. Rendimiento: 320 mg, HPLC: Rt = 2,42 min, LC-MS: [M+H]<sup>+</sup> = 385.
- 25
- 30

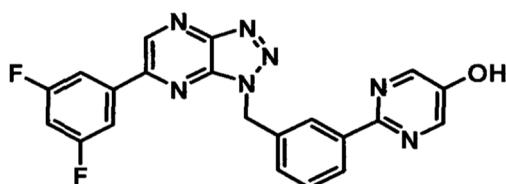
De manera análoga se preparó:

2-{3-[3-(3-hidroxil-pirimidin-2-il)-bencil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il}-benzonitrilo ("B9")



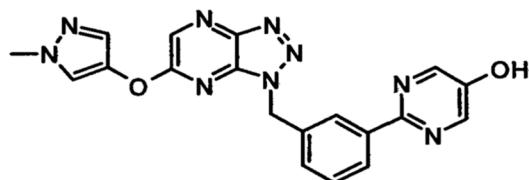
5 HPLC: Rt = 2,81 min (Método A), LC-MS:  $[M+H]^+ = 407$ ;  $^1\text{H}$ -RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10,95 s, 1H), 9,59 (s, 1H), 8,81 (s, 1 H), 8,68 (d, J=8,1, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,44 (s, 2H), 8,24 (d, J=7,8, 1H), 8,09 (d, J=7,7, 1H), 7,84 (t, J=7,9, 1H), 7,58 (d, J=7,7, 1H), 7,49 (t, J=7,7, 1 H), 6,17 (s, 2H).

2-{3-[6-(3,5-difluoro-fenil)-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-ol ("B10")



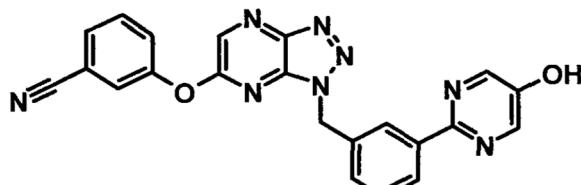
10 HPLC: Rt = 2,97 min (Método A), LC-MS:  $[M+H]^+ = 418$ ;  $^1\text{H}$ -RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10,59 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,60 (s, 1 H), 8,43 (s, 2H), 8,23 (d, J=7,8, 1 H), 8,11 (d, J=6,7, 2H), 7,58 (d, J=7,7, 1 H), 7,53 (d, J=9,1, 1 H), 7,49 (m, 1 H), 6,16 (s, 2H).

2-{3-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-iloxi)-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-ol ("B11")



LC-MS:  $[M+H]^+ = 402$ .

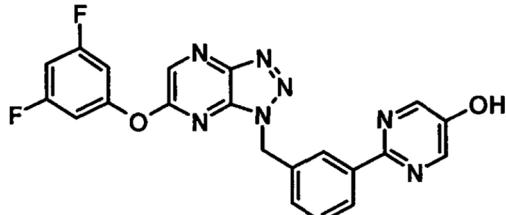
3-{3-[3-(5-hidroxi-pirimidin-2-il)-bencil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-iloxi}-benzonitrilo ("B12")



15

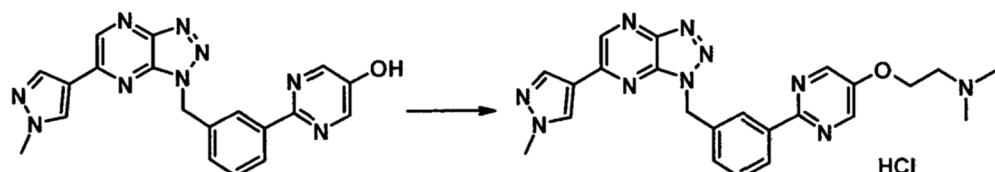
LC-MS:  $[M+H]^+ = 423$ .

2-{3-[6-(3,5-difluoro-fenoxi)-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-ol ("B13")



LC-MS:  $[M+H]^+ = 434$ .

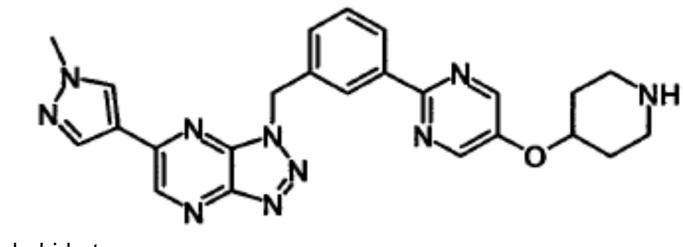
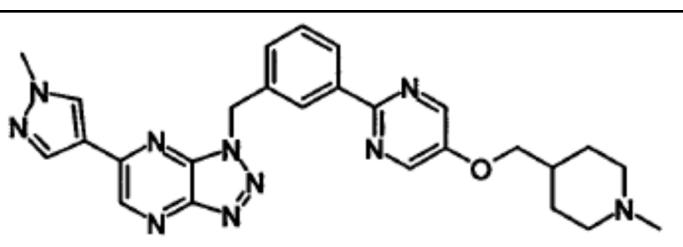
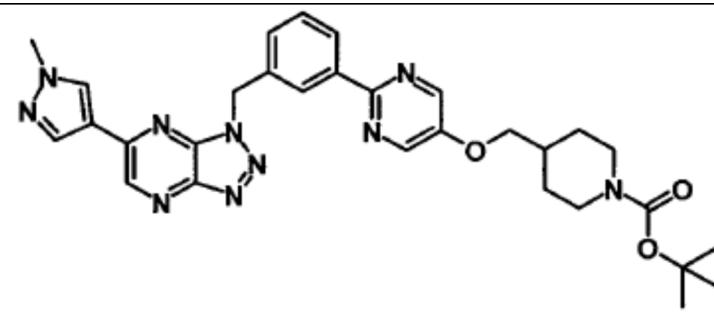
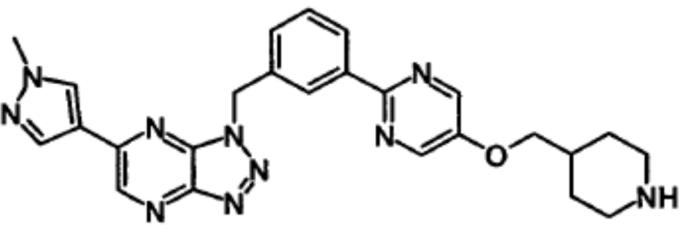
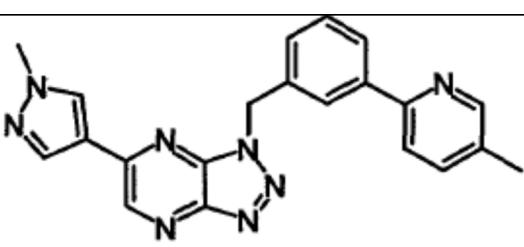
Preparación de clorhidrato de dimetil-[2-(2-{3-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin- 5-iloxy)-ethyl]-amina ("B14")

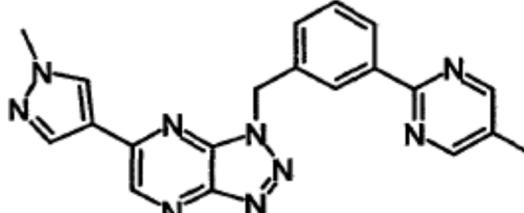
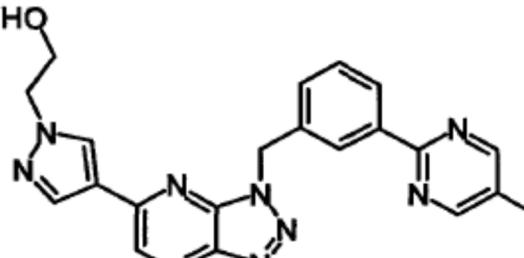
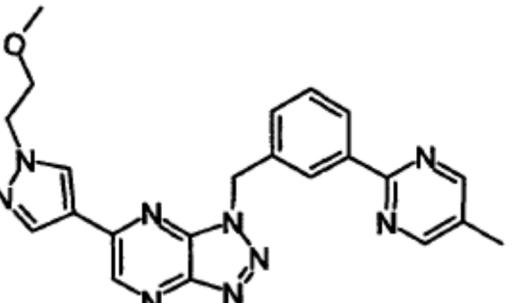
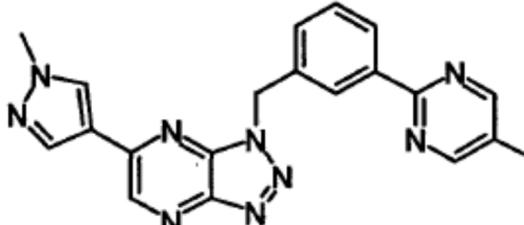
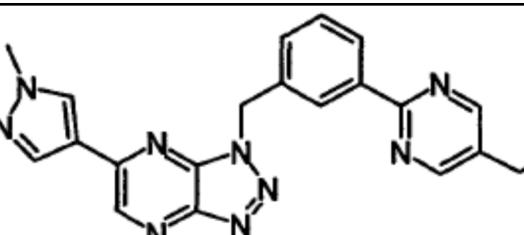
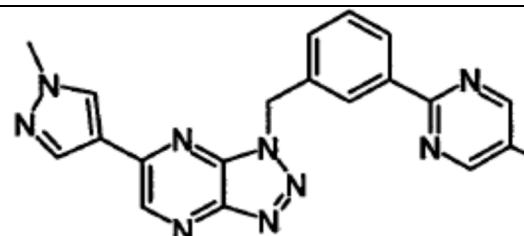


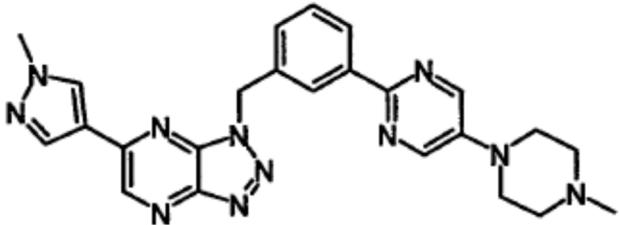
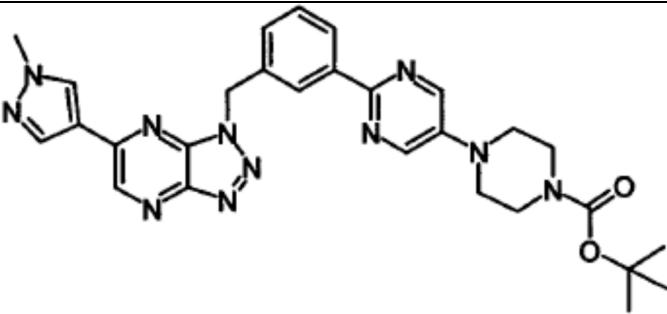
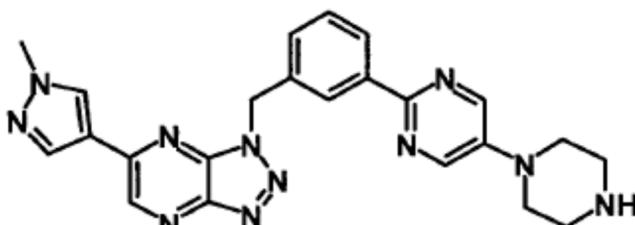
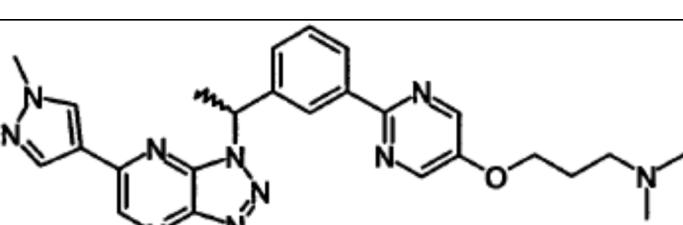
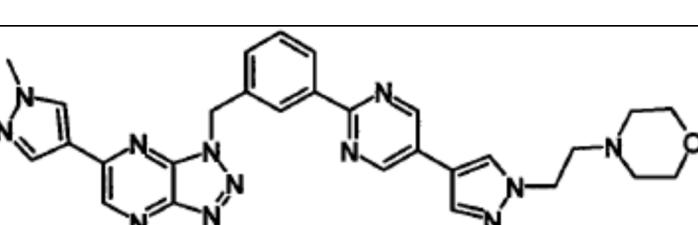
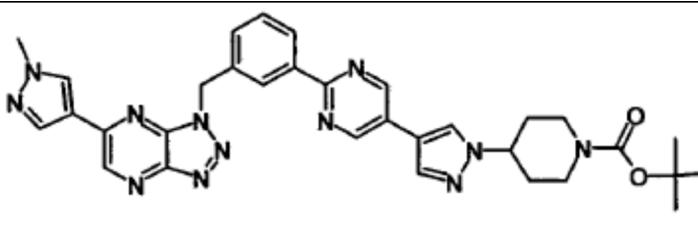
- 5 A 60,00 mg (0,156 mmol) de 2-{3-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin- 5-ol y 15,6 ml de (0,156 mmol) de 2-(dimetilamino)-etanol en 5 ml de tetrahidrofurano y 1 ml de *N,N*-dimetilformamida se agregaron 77,9 mg (0,234 mmol) de trifenilfosfina unida a polímero. Luego esta mezcla de reacción se evacuó, se purgó con nitrógeno y se agitó durante 5 min. A la mezcla de reacción se agregaron 53,8 mg (0,234 mmol) de azodicarboxilato de di-*tert*-butilo y nuevamente se evacuó y se purgó con nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Luego se agregaron nuevamente 15,6 ml de (0,156 mmol) de 2-(dimetilamino)-etanol, 77,9 mg (0,234 mmol) de trifenilfosfina unida a polímero y 53,8 mg (0,234 mmol) de azodicarboxilato de di-*tert*-butilo y se agitó durante 24 h. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite por succión y se lavó con DMF. Luego el filtrado se evaporó bajo presión reducida y se purificó por medio de HPLC preparativa. El residuo se disolvió en metanol, se agregó HCl metanólico y se evaporó en un Genevac. El producto se obtuvo como clorhidrato. Rendimiento: 20 mg, HPLC: Rt = 2,20 min (Método A), LC-MS:  $[M+H]^+ = 457$ ;  $^1\text{H}$ -RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] 10,31 (s, 1 H), 9,19 (s, 1 H), 8,69 (s, 2H), 8,64 (s, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 8,27 (d, J=7,8, 1 H), 7,57 (d, J=7,7, 1 H), 7,52 (t, J=7,7, 1 H), 6,04 (s, 2H), 4,60-4,56 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,56 (t, J=4,7, 2H), 2,86 (d, J=4,8, 6H).

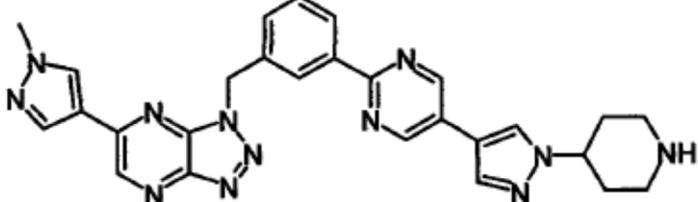
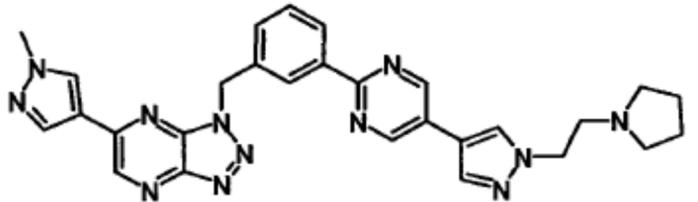
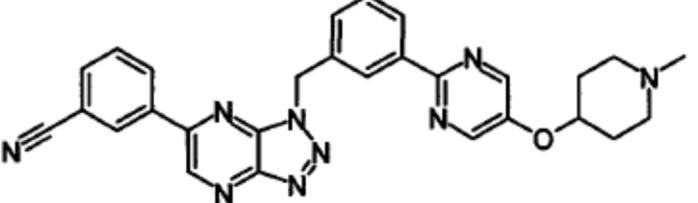
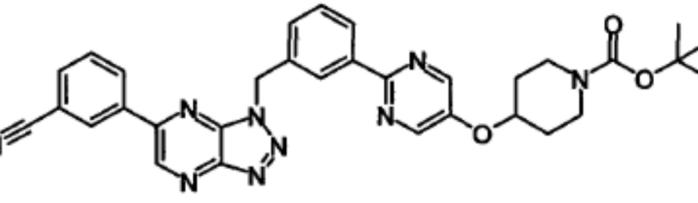
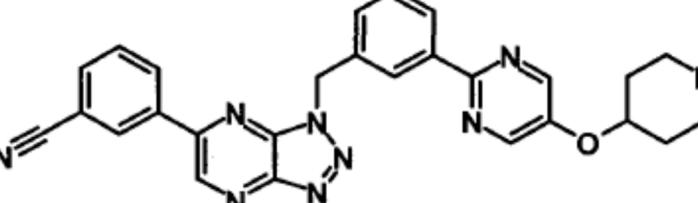
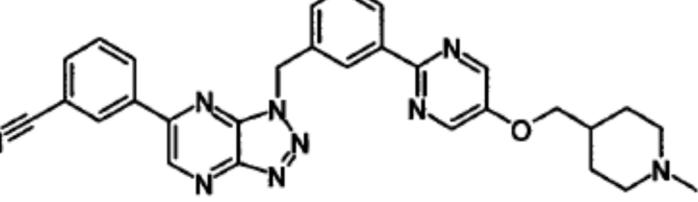
De manera análoga se prepararon los siguientes compuestos:

Compuesto Nro.	Nombre y/o estructura	LCMS [M+H]	HPLC Rt. en min
"A4"		483	
"A5"		569	

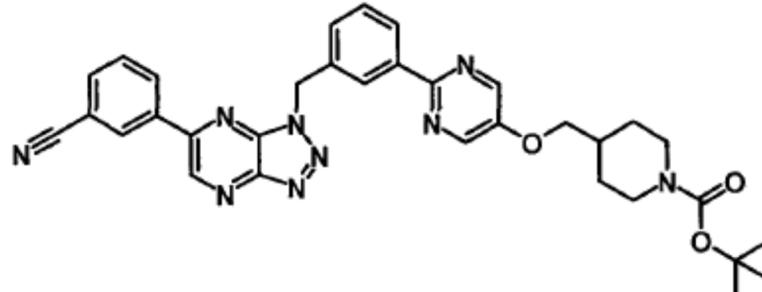
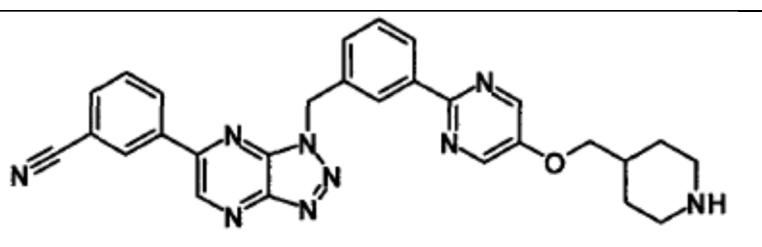
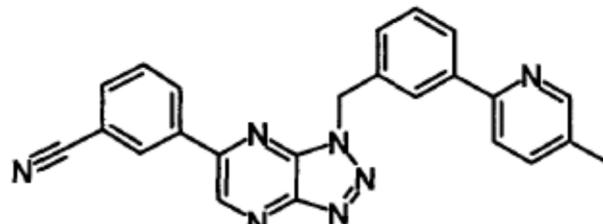
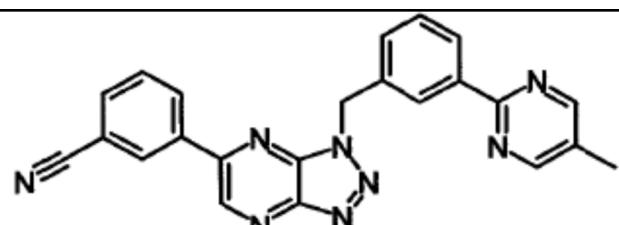
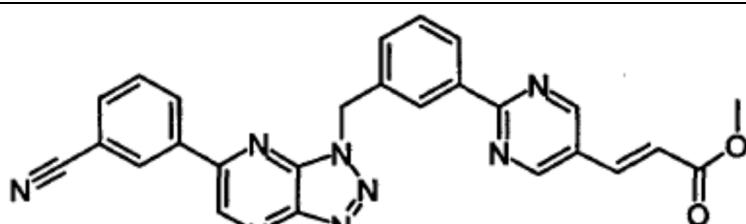
"A6"		469	2,24 (Método A)
<sup>1</sup> H-RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ [ppm] 9,19 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,69 (s, 2H), 8,63 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,26 (d, J=7,8, 1H), 7,57 (d, J=7,6, 1H), 7,51 (t, J=7,7, 1H), 6,04 (s, 2H), 4,86 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,25 (d, J=13,5, 2H), 3,08 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 1,92 (d, J=12,4, 2H)			
"A7"		497	
"A8"		583	
"A9"		483	2,31 (Método A)
<sup>1</sup> H-RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ [ppm] 9,19 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,64 (s, 2H), 8,55 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,25 (d, J=7,7, 1H), 7,56 (d, J=7,8, 1H), 7,51 (t, J=7,7, 1H), 6,04 (s, 2H), 5,74 (s, 1H), 4,09 (d, J=6,3, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,27 (dd, J=11,1, 26,7, 2H), 2,89 (t, J=11,8, 2H), 2,12 (m, 1H), 1,92 (m, 2H), 1,51 (dd, J=12,0, 22,2, 2H)			
"A10"		383	

"A11"		384	
"A12"		414	
"A13"		428	
"A14"		454	
"A15"		527	
"A16"		427	

"A17"		468	
"A18"		554	
"A19"		454	
"A20"		485	
"A21"		549	
"A22"		619	

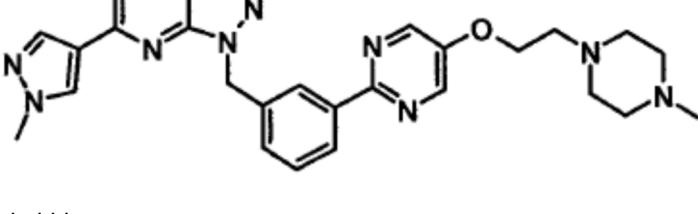
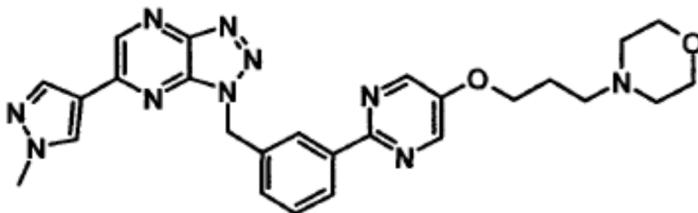
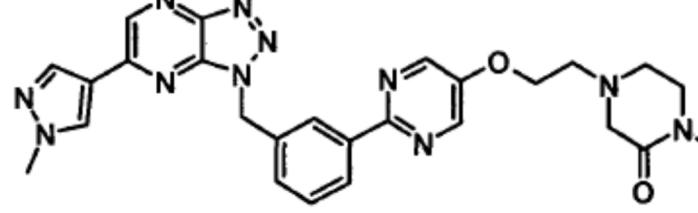
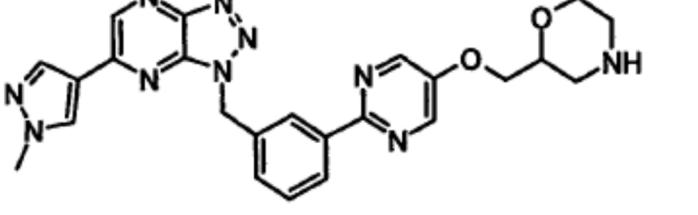
"A23"		519	
"A24"		533	
"A25"		504	
"A26"		590	
"A27"	 clorhidrato	490	2,51 (Método A)
"A28"		518	

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)δ [ppm] 9,58 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,76-8,72 (m, 1H), 8,70 (s, 2H), 8,66 (d, J=8,1, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,27 (d, J=7,8, 1H), 8,06 (d, J=7,7, 1H), 7,84 (t, J=7,9, 1H), 7,62 (d, J=7,6, 1H), 7,53 (t, J=7,7, 1H), 6,17 (s, 2H), 4,86 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,26 (m, 2H), 3,07 (m, 2H), 2,15 (m, 2H). 1,91 (m, 2H)

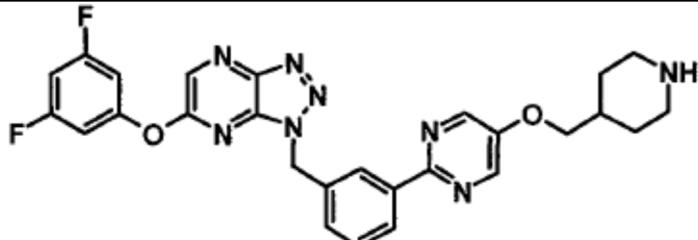
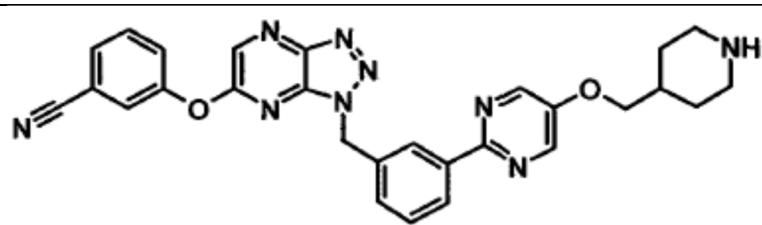
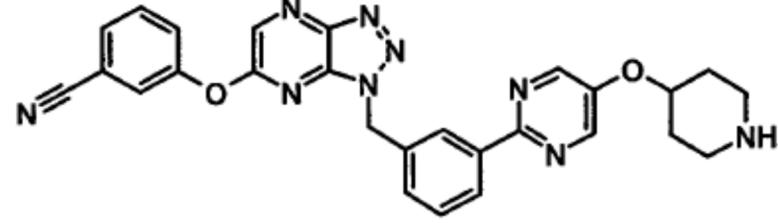
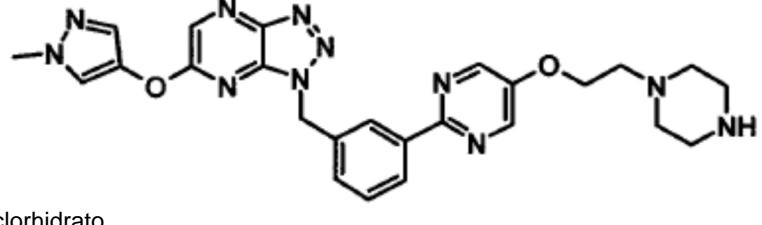
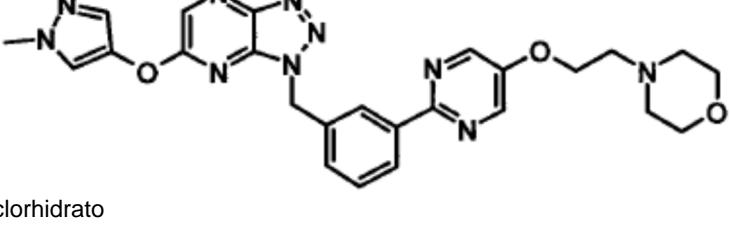
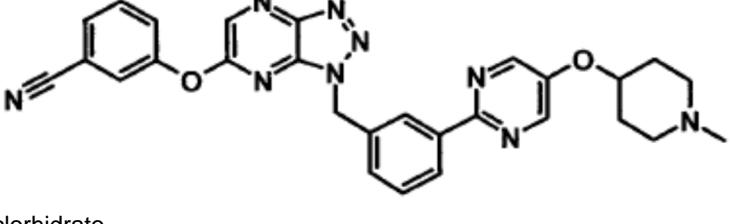
"A29"		604	
"A30"		504	2,57 (Método A)
	<sup>1</sup> H-RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ [ppm] 9,58 (s, 1H), 8,78 (m, 2H), 8,66 (d, J=8,1, 1H), 8,65 (s, 2H), 8,54 (m, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,26 (d, J=7,8, 1H), 8,07 (d, J=7,7, 1H), 7,84 (t, J=7,9, 1H), 7,60 (d, J=7,7, 1H), 7,51 (t, J=7,7, 1H), 6,17 (s, 2H), 4,12 (d, J=6,3, 2H), 3,26 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,57-1,18 (m, 2H)		
"A31"		404	
"A32"		405	
"A33"		475	

"A34"		548	
"A35"		448	
"A36"		500	
"A37"		575	
"A38"		475	
"A39"		517	



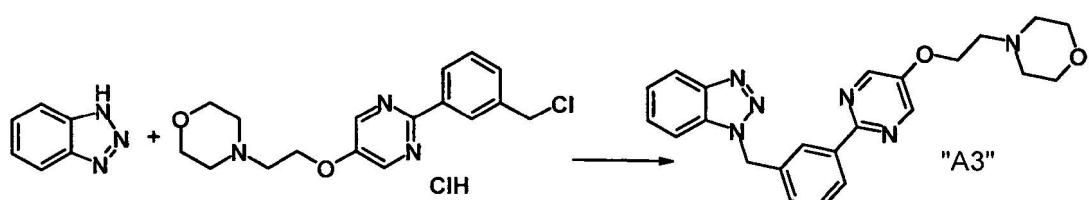
<sup>1</sup> H-RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ [ppm] 9,19 (s, 1H), 8,65 (s, 2H), 8,63 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,26 (d, J=7,7, 1H), 7,55 (d, J=7,7, 1H), 7,51 (t, J=7,6, 1H), 6,04 (s, 2H), 4,32 (dd, J=3,6, 5,3, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,74-3,66 (m, 2H), 3,47 (s, 3H)			
"B17"	 clorhidrato	512	2,12 (Método A)
"B18"		513	2,26 (Método A)
"B19"		526	2,16 (Método A)
"B20"	 clorhidrato	485	2,23 (Método A)
<sup>1</sup> H-RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ [ppm] 9,30 (s, 1H), 9,19, s, 1H), 8,66 (s, 2H), 8,63 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,26 (d, J=7,7, 1H), 7,56 (d, J=7,7, 1H), 7,51 (t, J=7,7, 1H), 6,04 (s, 2H), 5,57 (s, 1H), 4,30 (dd, J=4,5, 10,1, 2H), 4,12 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,41-2,38 (m, 6H)			

"B21"		554	2,64 (Método A)
<sup>1</sup> H-RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ [ppm] 9,59 (s, 1H), 9,16 (s, 2H), 8,80 (s, 1H), 8,67(d, J=8,1, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,36 (d, J=7,8, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,08 (d, J=7,7, 1H); 7,84 (t, J=7,9, 1H), 7,65 (t, J=8,1, 1H), 7,62 (d, J=4,8, 1H), 6,20 (s, 2H), 4,58 (t, J=6,1, 2H), 3,70 (t, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,06 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,85 (m, 2H)			
"B22"		519	2,30 (Método A)
<sup>1</sup> H-RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ [ppm] 9,58(s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,66 (d, J=10,0, 1H), 8,64 (s, 2H), 8,53 (s, 1H), 8,27 (d, J=7,9, 1H), 8,07 (d, J=7,8, 1H), 7,84 (t, J=7,9, 1H), 7,61 (d, J=7,7, 1H), 7,52 (t, J=7,7, 1H), 6,17 (s, 2H), 4,34 (m, 2H), 3,82 (s, 1H), 3,13 (m, 2H), 2,97-2,85 (m, 4H), 2,73-2,54 (m, 4H)			
"B23"		530	2,45 (Método A)
<sup>1</sup> H-RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ [ppm] 9,56 (s, 1H), 9,32 (m, 1H), 8,69 (s, 2H), 8,58 (s, 1H), 8,28 (d, J=7,9, 1H), 8,10 (m, 2H), 7,62 (d, J=7,7, 1H), 7,52 (m, 2H), 6,17 (s, 2H), 4,59 (m, 2H), 3,74 (m, 9H), 3,42 (m, 2H)			
"B24"		515	2,73 (Método A)
<sup>1</sup> H-RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ [ppm] 9,56 (s, 1H), 8,76 (m, 1H), 8,63 (s, 2H), 8,57 (s, 1H), 8,45 (m, 1H), 8,27 (d, J=7,9, 1H), 8,20 (d, J=6,6, 2H), 7,61 (d, J=7,7, 1H), 7,55-7,46 (m, 2H), 6,16 (s, 2H), 4,10 (d, J=6,3, 2H), 3,30 (m, 2H), 2,91 (m, 2H), 2,12 (m, 1H), 1,93 (m, 2H), 1,50 (m, 2H)			

"B25"		531	
"B26"		520	
"B27"		506	
"B28"		514	
"B29"		515	
"B30"		520	

"B31"		529	
"B32"		491	
"B33"		543	2,08 (Método C)
"B34"		529	1,94 (Método C)
	<sup>1</sup> H-RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ [ppm] 9,21 (s, 1H), 8,67 -8,61 (m, 3H), 8,46 (b, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,25 (d, J = 7,6, 1H), 7,47-7,57 (m, 2H), 6,04 (s, 2H), 4,37 (t, J = 5,2, 2H), 4,28 (t, 2H), 3,72 (t, 2H), 3,60 -3,53 (m, 4H), 3,23 (s, 3H), 2,73 (t, J = 5,6, 2H), 2,49 -2,41 (m, 4H)		
	<sup>1</sup> H-RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ [ppm] 9,22 (s, 1H), 8,69 -8,60 (m, 3H), 8,46 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,29 -8,22 (m, 1H), 7,47-7,57 (m, 2H), 6,04 (s, 2H), 4,98 (t, J = 5,3, 1H), 4,30 (t, J = 5,6, 2H), 4,25 (t, J = 5,4, 2H), 3,79 (q, J = 5,4, 2H), 3,62 -3,52 (m, 4H), 2,73 (t, J = 5,6, 2H), 2,40 -2,50 (m, 4H)		

Preparación de 1-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxy)-pirimidin-2-il]-bencil}-1H-benzotriazol ("A3"):

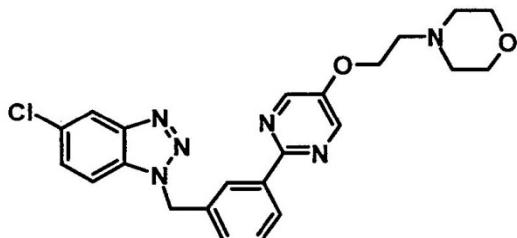


- 5 Se suspendieron 49 mg (0,41 mmol) de 1H-benzotriazol, 150 mg (0,41 mmol) de clorhidrato de 4-{2-[2-(3-clorometilfenil)-pirimidin-5-iloxi]-etil}-morpholina y 136 mg (1,62 mmol) de carbonato ácido de sodio en 4 ml de acetonitrilo y se agitó durante 18 h a 90°C. A la mezcla de reacción se agregó agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se secaron con sulfato de sodio, se evaporó y se purificó por medio de cromatografía en columna sobre gel

de sílice. Rendimiento: 14 mg; Rt. = 2,27 min; LCMS: 417 (M+H);  $^1\text{H}$ -RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 8,63 (s, 2H), 8,27 (b, 1H), 8,23 (td, 1 H), 8,06 (d, 1 H), 7,86 (d, 1 H), 7,38-7,56 (m, 4H), 6,09 (s, 2H), 4,29 (2, 1H), 3,57 (t, 4H), 2,72 (t, 2H), 2,45-2,49 (b, 4 H).

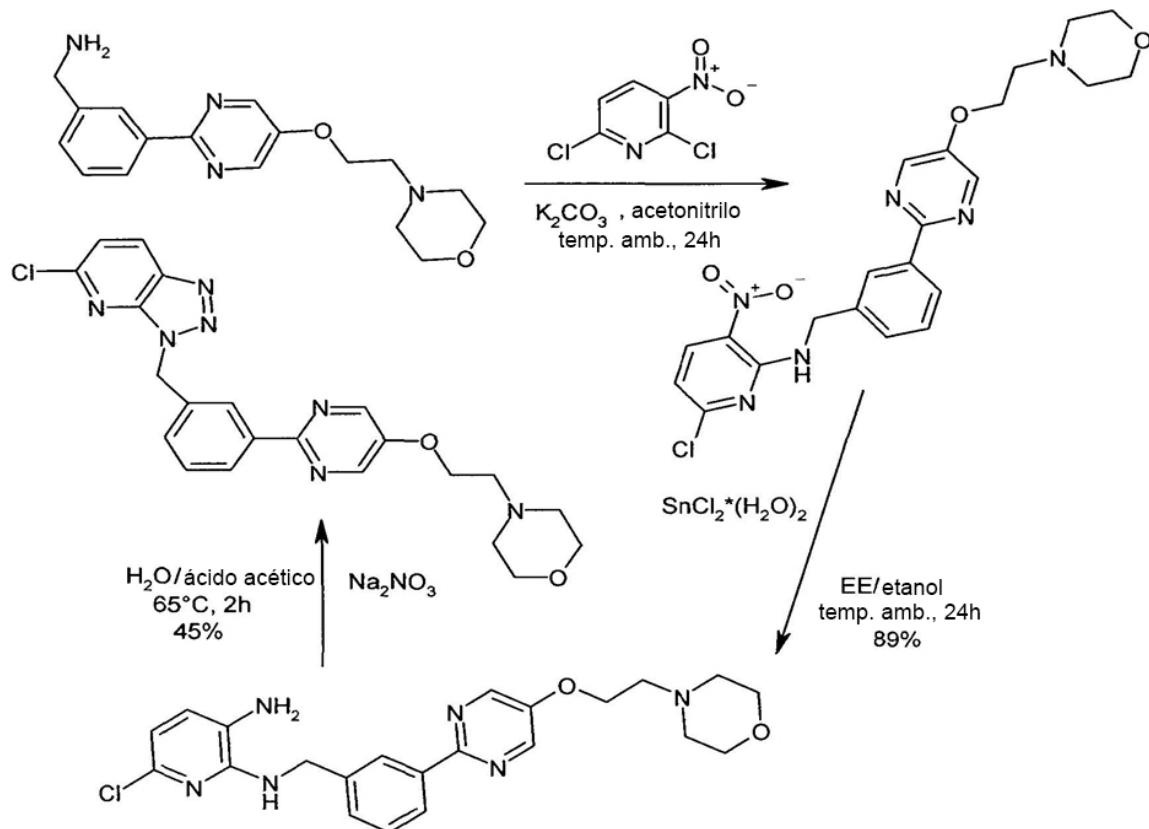
De manera análoga se obtiene 5-cloro-1-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxy)-pirimidin-2-il]-bencil}-1H-benzotriazol ("B35")

5



HPLC: Rt = 2,23 min (Método B), LC-MS: [M+H]<sup>+</sup> = 451;  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 8,63 (s, 2H), 8,29 -8,21 (m, 3H), 7,94 (d, J = 8,8, 1 H), 7,59 (dd, J = 8,8, 1,8, 1H), 7,53-7,37 (m, 2H), 6,09 (d, J = 12,7, 2H), 4,30 (t, J = 5,6, 2H), 3,61 -3,55 (m, 4H), 2,72 (t, J = 5,6, 2H), 2,49 -2,41 (m, 4H).

10 Preparación de 5-cloro-3-(3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina ("A48")



Paso 1:

Se disolvieron 87,8 mg (0,442 mmol) de 2,6-dicloro-3-nitro-piridina en 3 ml de acetonitrilo y se agregaron 144 mg (0,442 mmol) de carbonato de potasio. Luego se enfrió a 0°C y se agregó una solución de 200 mg (0,442 mmol) de 3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxy)-pirimidin-2-il]bencilmamina en 3 ml de acetonitrilo por goteo. La mezcla de reacción se agitó durante 3,5 h a temperatura ambiente. Luego a la mezcla de reacción se agregó agua y acetato de etilo. Las fases orgánicas se secaron con sulfato de sodio, se evaporó bajo presión reducida y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Rendimiento: 115 mg, HPLC: Rt = 2,50 min (Método B), LC-MS: [M+H]<sup>+</sup> = 471.

15

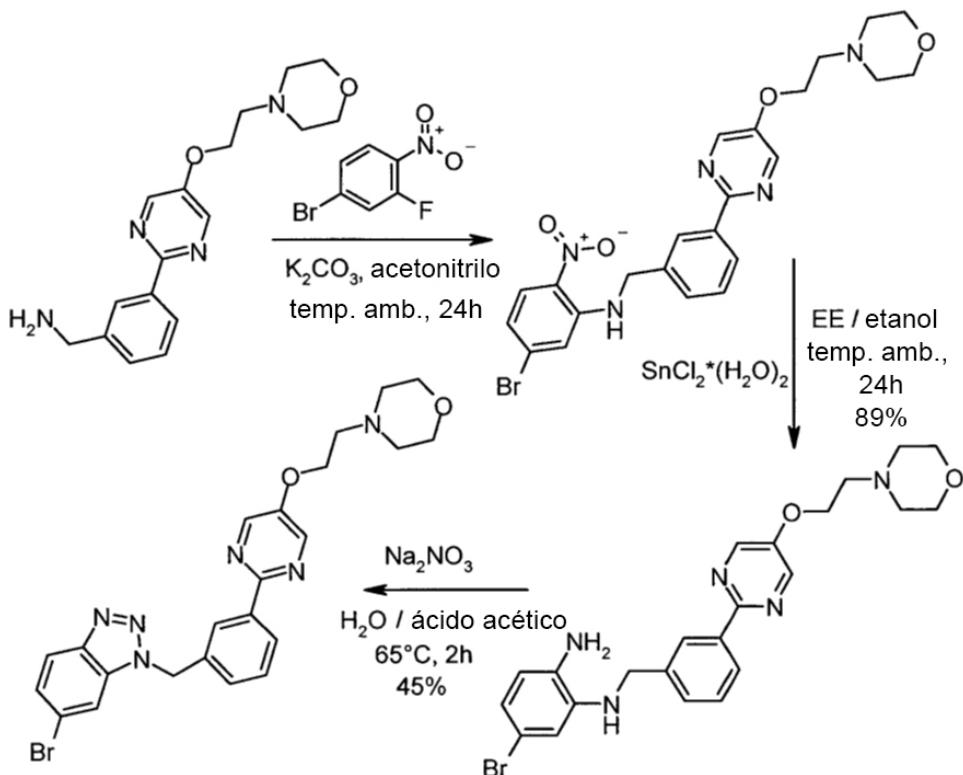
Paso 2:

- 5 Se disolvieron 115 mg (0,244 mmol) de (6-cloro-3-nitro-piridin-2-il)-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxy)-pirimidin-2-il]-bencil}amina en 7 ml de acetato de etilo y 3 ml de etanol. Se agregaron 275 mg (1,22 mmol) de cloruro de estaño(II) dihidratado y la mezcla de reacción se agitó durante 24 h a 55°C. La mezcla de reacción se ajustó hasta pH 7 con NaOH 32%. El precipitado resultante se filtró sobre Celite por succión y se lavó con EE. El filtrado se extrajo. Luego la fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida. Rendimiento: 95,5 mg, HPLC: Rt = 2,22 min (Método C), LC-MS: [M+H]<sup>+</sup> = 441.

Paso 3:

- 10 Se disolvieron 95,5 mg (0,217 mmol) de 6-cloro-N'2'-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxy)-pirimidin-2-il]-bencil}piridin-2,3-diamina en 2,4 ml de agua y 2,4 ml de ácido acético. Se agregó una solución de 149,4 mg (2,166 mmol) de nitrito de sodio en 2,4 ml de agua y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Luego la solución se agitó durante 4 h a 65°C. La mezcla de reacción se neutralizó con NaOH y se agregó acetato de etilo y agua. Se separó la fase orgánica, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio. El solvente se evaporó bajo presión reducida y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Rendimiento: 45 mg, HPLC: Rt = 2,18 min (Método C), LC-MS: [M+H]<sup>+</sup> = 452; <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 8,67 (d, J=8,6, 1 H), 8,64 (s, 2H), 8,31 (s, 1 H), 8,26 (d, 1 H), 7,61 (d, J=8,6, 1 H), 7,50 (t, J=7,6, 1 H), 7,45 (d, J=7,7, 1H), 6,02 (s, 2H), 4,30 (t, J=5,6, 2H), 3,59-3,54 (m, 4H), 2,73 (t, J=5,6, 2H), 2,49 (ddd, J=3,1, 6,2, 12,6, 4H).
- 15

Preparación de (5-bromo-2-nitro-fenil)-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxy)-pirimidin-2-il]-bencil}-amina ("B36")



20 Paso 1:

- Se disolvieron 496 mg (0,208 mmol) de 4-bromo-2-fluoro-1-nitrobenceno en 10 ml de acetonitrilo y se agregaron 0,305 g (0,208 mmol) de carbonato de potasio. Luego se enfrió a 0°C y se agregó una solución de 1,00 g (0,208 mmol) de 3-[5-morfolin-4-il-etoxy)-pirimidin-2-il]-bencilamina en 10 ml de acetonitrilo por goteo. La mezcla de reacción se agitó durante 3,5 h a temperatura ambiente.

- 25 Luego a la mezcla de reacción se agregó agua y acetato de etilo. Las fases orgánicas se secaron con sulfato de sodio, se evaporó bajo presión reducida y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice; rendimiento: 1,29 g, HPLC: Rt = 2,61 min (Método B), LC-MS: [M+H]<sup>+</sup> = 514/516.

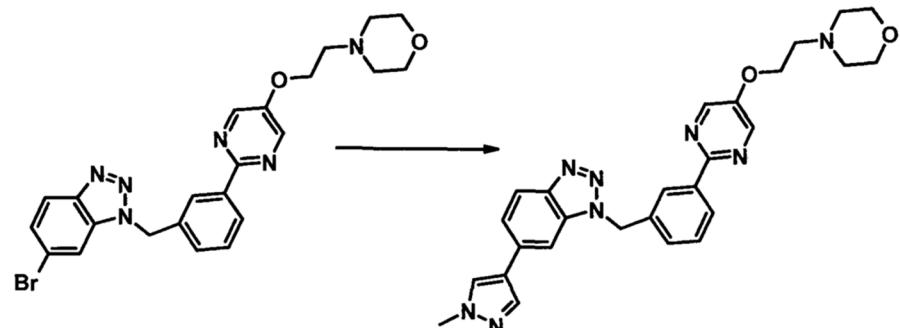
Paso 2:

Se disolvieron 763 mg (1,35 mmol) de (5-bromo-2-nitro-fenil)-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxy)-pirimidin-2-il]-bencil}-amina en 14 ml de acetato de etilo y 6 ml de etanol. Se agregaron 1,53 g (6,75 mmol) de cloruro de estaño(II) dihidratado y la mezcla de reacción se agitó durante 24 h a 55°C. La mezcla de reacción se ajustó hasta pH 7 con NaOH 32%. El precipitado resultante se filtró sobre Celite por succión y se lavó con EE. El filtrado se extrajo. Luego la fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida; rendimiento: 617 mg, HPLC: Rt = 2,28 min (Método C), LC-MS: [M+H]<sup>+</sup> = 484/486.

Paso 3:

Se disolvieron 617 mg (1,11 mmol) de 4-bromo-N'-2'-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxy)-pirimidin-2-il]-bencen-1,2-diamina en 7,2 ml de agua y 7,2 ml de ácido acético. Se agregó una solución de 776 mg (11,1 mmol) de nitrito de sodio en 7,2 ml de agua y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Luego la solución se agitó durante 4 h a 65°C. La mezcla de reacción se neutralizó con NaOH y se agregó acetato de etilo y agua. Se separó la fase orgánica, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio. El solvente se evaporó bajo presión reducida y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice; rendimiento: 484 mg, HPLC: Rt = 2,27 min (Método C), LC-MS: [M+H]<sup>+</sup> = 495/497.

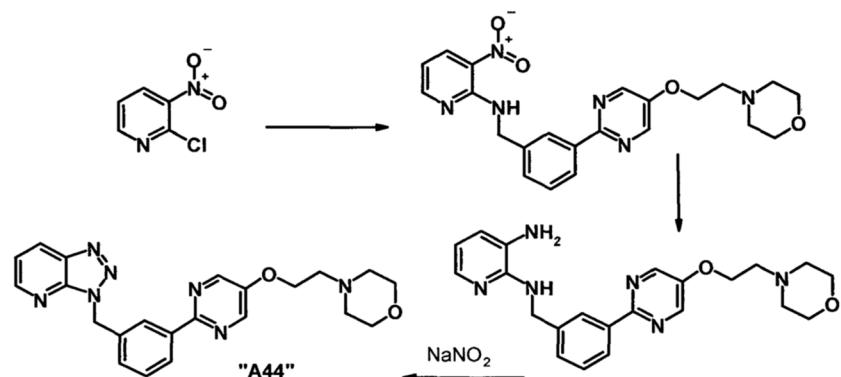
Preparación de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxy)-pirimidin-2-il]-bencil}-1H-benzotriazol ("A50")

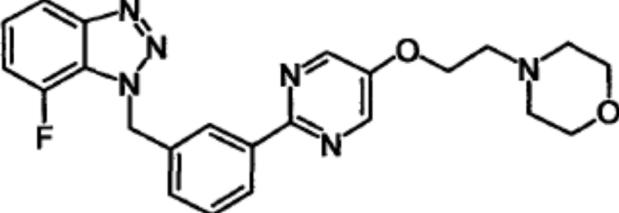
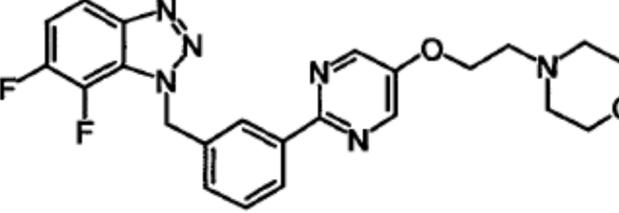
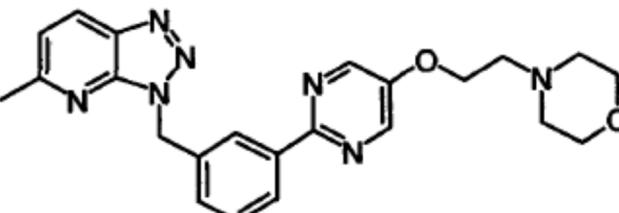
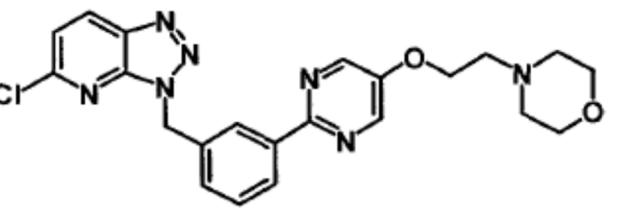
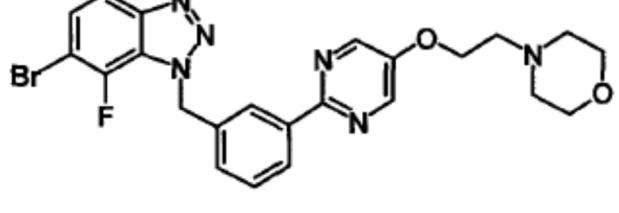
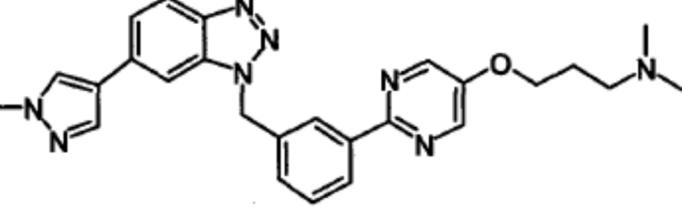


Se suspendieron 200 mg (0,352 mmol) de 6-bromo-1-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxy)-pirimidin-2-il]-bencil}-1H-benzotriazol, 80,6 mg (0,387 mmol) de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol y 150 mg (0,704 mmol) de fosfato tripotásico trihidratado en 6 ml de dimetiléter de etilenglicol, se desgasificó, se evacuó y se purgó con nitrógeno repetidamente. Se agregaron 24,7 mg (0,035 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfino)-paladio(II) y nuevamente se evacuó y se purgó con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 24 h a 80°C. A la mezcla de reacción se agregó agua, se basificó con NaOH 32% y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se secaron con sulfato de sodio, se evaporó bajo presión reducida en evaporador rotativo y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice; rendimiento: 41 mg, HPLC: Rt = 2,08 min (Método C), LC-MS: [M+H]<sup>+</sup> = 497; <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 8,63 (s, 2H), 8,29 (s, 1H), 8,26-8,20 (m, 2H), 8,10 (s, 1H), 8,02 (d, J=8,7, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,63 (dd, J=1,4, 8,7, 1H), 7,49 (dd, J=1,7, 4,9,2H), 6,05 (s, 2H), 4,29 (t, J=5,6, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,61-3,51 (m, 4H), 2,72 (t, J=5,6, 2H), 2,53-2,44 (m, 4H).

Preparación de 3-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxy)-pirimidin-2-il]-bencil}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina ("A44"):

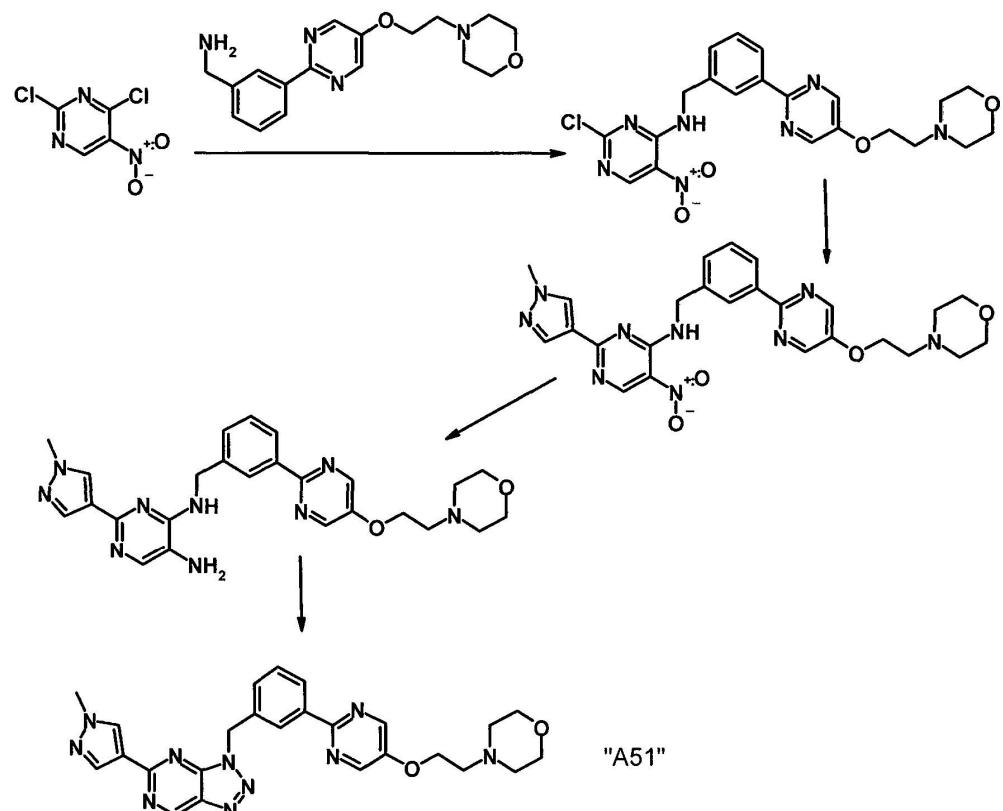
30



Compuesto Nro.	Nombre y/o estructura	LCMS [M+H]	HPLC Rt. en min
"A45"		435	
"A46"		453	2,21 (Método C)
<sup>1</sup> H-RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ [ppm] 8,63 (s, 2H), 8,25 (d, J=9,2 2H), 7,98 (m, 1H), 7,55-7,47 (m, 2H), 7,38 (d, J=7,5 1H), 6,10 (s, 2H), 3,61-3,54 (m, 2H), 3,28 (m, 4H), 2,72 (t, J=5,6, 2H), 2,50 (m, 4H)			
"A47"		432	
"A48"		452	
"A49"		413/415	
"A50"		469	

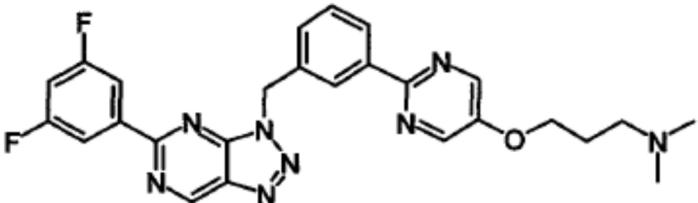
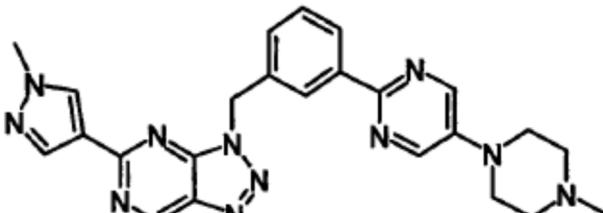
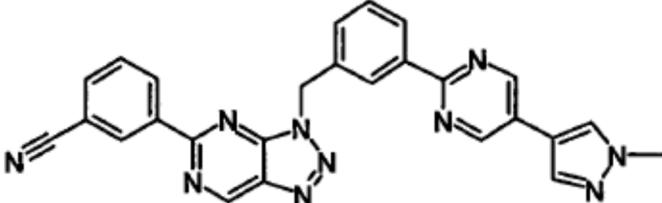
"B37"		420	2,43 (Método A)
<sup>1</sup> H-RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ [ppm] 9,45 (s, 1H) 8,64 (s, 2H), 8,44 (s, 1H), 8,39 (d, J=8,9, 1H), 8,25 (d, J=7,7, 1H), 7,55 (d, J=7,8, 1H), 7,50 (t, J=7,6, 1H), 6,93 (d, J=8,9, 1H), 5,91 (s, 2H), 4,28 (t, J=5,9, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,30 (m, 2H), 2,82 (s, 6H), 2,20-2,15 (m, 2H)			

Preparación de 5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxy)-pirimidin-2-il]-bencil}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina ("A51"):

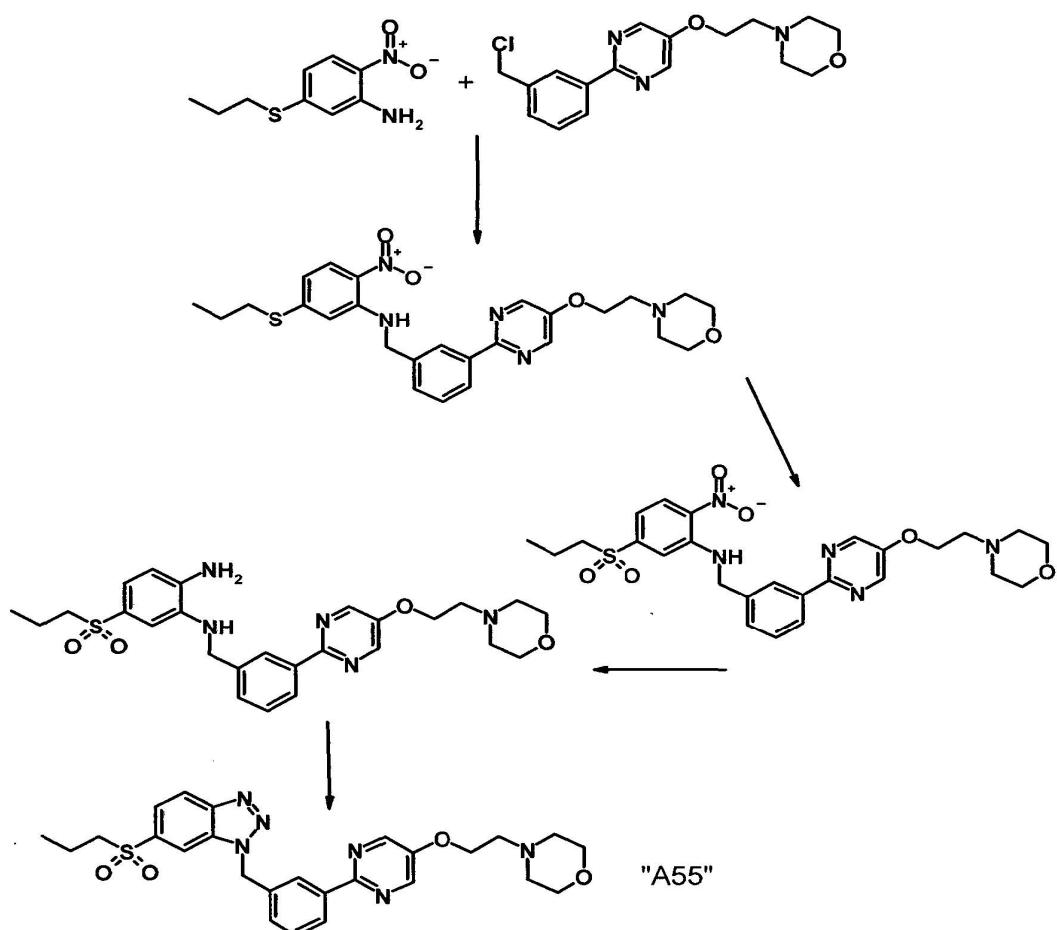


5

Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga:

Compuesto Nro.	Nombre y/o estructura	LCMS [M+H]	Rt. en min
"A52"		503	
"A53"		468	
"A54"		471	

Preparación de 1-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxy)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(propan-1-sulfonil)-1H-benzotriazol ("A55"):



Datos farmacológicos

5 Tabla 2 Inhibición de Met quinasa

Compuesto N°	IC <sub>50</sub> de ensayo bioquímico (enzimático)	IC <sub>50</sub> de ensayo celular (células)
"A1"		A
"A2"	A	A
"A3"	A	B
"A6"	A	A
"A9"	A	A
"A24"	A	A
"A27"	A	A
"A30"	A	A

"A46"	A	A
"A48"	A	B
"A50"	A	A
"B1"	A	B
"B5"	A	A
"B6"	A	A
"B7"	A	A
"B9"	A	A
"B10"	A	A
"B14"	A	A
"B15"	A	A
"B16"	A	A
"B17"	A	A
"B18"	A	A
"B19"	A	A
"B20"	A	A
"B21"	A	A
"B22"	A	A
"B23"	A	A
"B24"	A	A
"B33"	A	A
"B34"	A	A
"B35"	B	C
"B36"	A	B
"B37"	A	A
IC50: 1 nM -0,1 mM = A 0,1 mM -10 mM = B > 10 mM = C		

Los siguientes ejemplos se relacionan con productos medicinales

**Ejemplo A: Viales para inyección**

Se prepara una solución de 100 g de un ingrediente activo de Fórmula 1 y 5 g de fosfato ácido de disodio en 3 l de agua bidestilada con ácido clorhídrico 2 N a pH 6,5, se filtra en esterilidad, se coloca dentro de viales de inyección, se liofiliza en condiciones de esterilidad, y se cierra en forma estéril. Cada vial de inyección contiene 5 mg de ingrediente activo

5 **Ejemplo B: Supositorios**

Se funde una mezcla de 20 g de un ingrediente activo de Fórmula I con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de manteca de cacao, se les da forma y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg de ingrediente activo

**Ejemplo C: Solución**

- 10 Se prepara una solución de 1 g de un ingrediente activo de fórmula I, 9,38 g de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{ H}_2\text{O}$ , 28,48 g de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{ H}_2\text{O}$  y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. Se lleva a un pH de 6,8, se completa hasta 1 L y se esteriliza por radiación. Esta solución se puede usar en la forma de gotas para ojos.

**Ejemplo D: Ungüento**

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

**Ejemplo E: Comprimidos**

- 15 Una mezcla de 1 kg de ingrediente activo de fórmula I, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de papa, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio se comprime a comprimidos en forma convencional, de forma que cada comprimido contiene 10 mg de ingrediente activo.

**Ejemplo F: Grageas**

- 20 Análogamente al Ejemplo E, se elaboran comprimidos que subsiguientemente se recubren de forma convencional con sacarosa, almidón de papa, talco, tragacanto y colorante.

**Ejemplo G: Cápsulas**

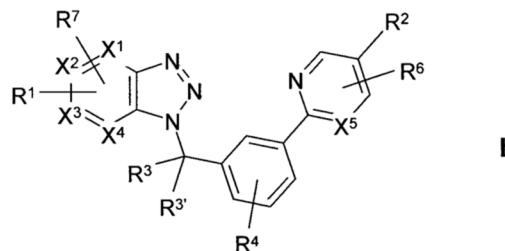
Se usan 2 kg de ingrediente activo de fórmula I de forma convencional en cápsulas de gelatina dura, de forma que cada cápsula contiene 20 mg de ingrediente activo.

**Ejemplo H: Ampollas**

- 25 Se esteriliza por filtración una solución de 1 kg de ingrediente activo de fórmula I en 60 l de agua bidestilada, se usa para llenar ampollas que se liofilizan en condiciones estériles y se cierran en forma estéril. Cada ampolla contiene 10 mg de ingrediente activo.

## REIVINDICACIONES

## 1. Compuestos de la fórmula I

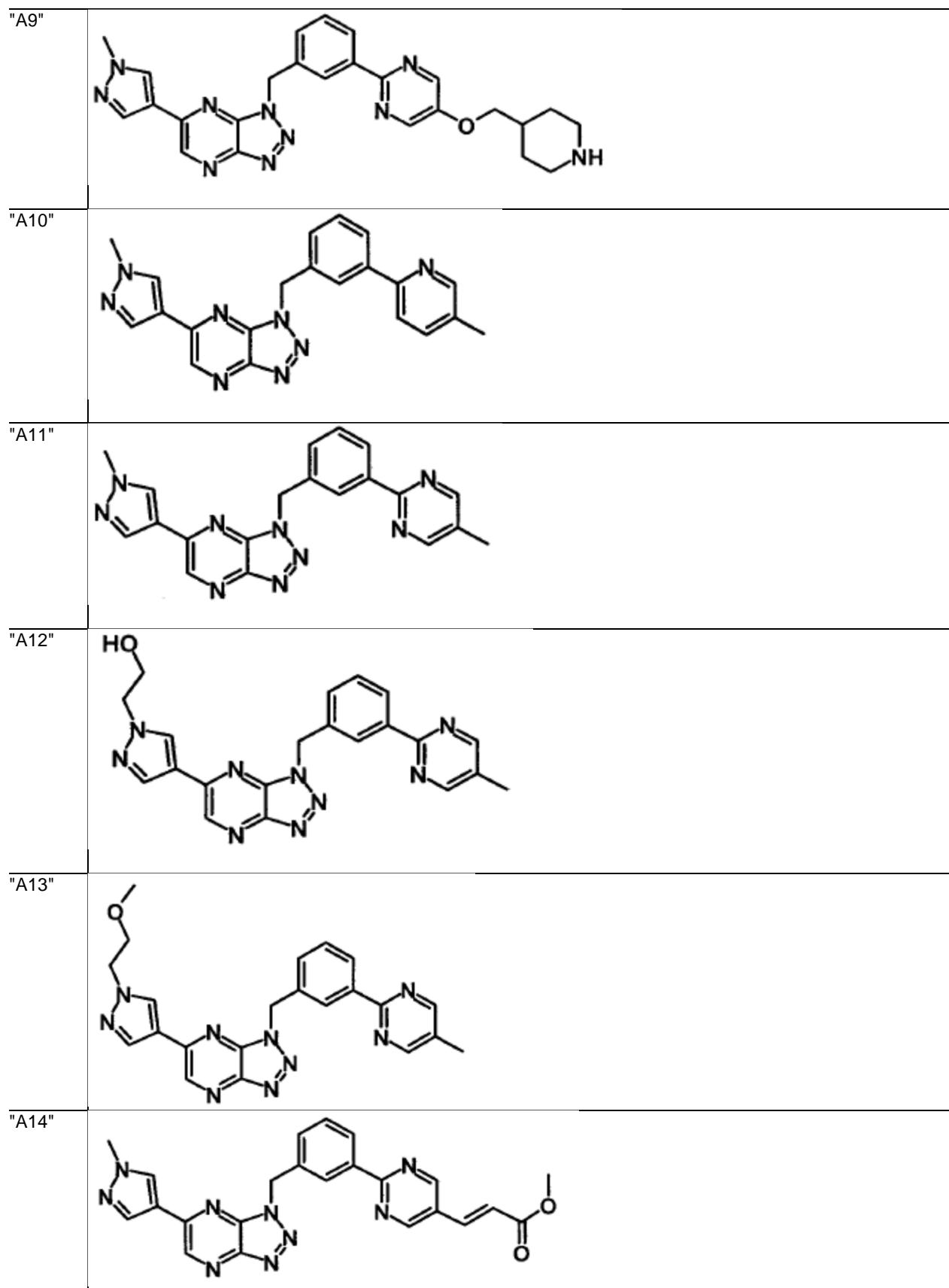


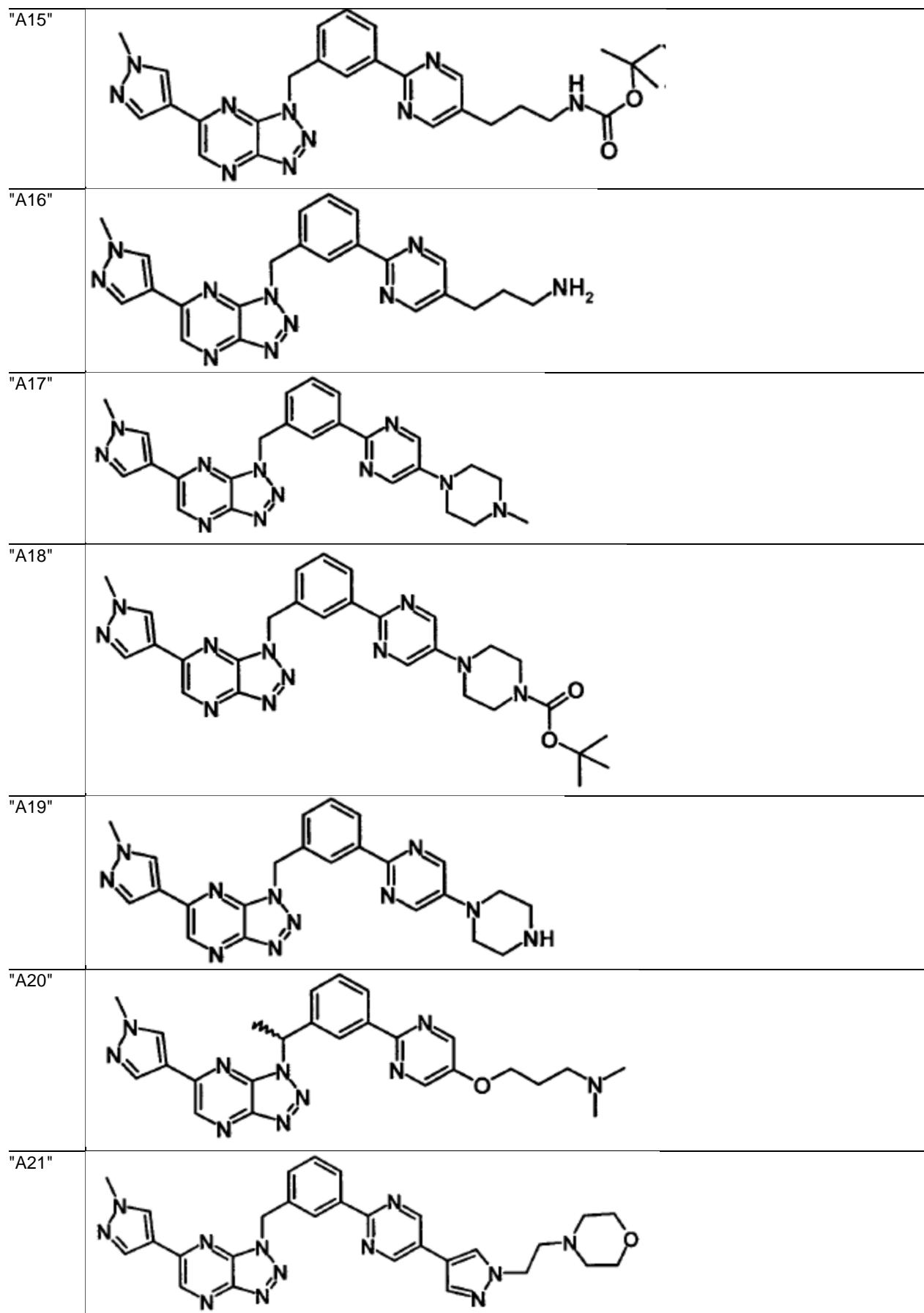
donde

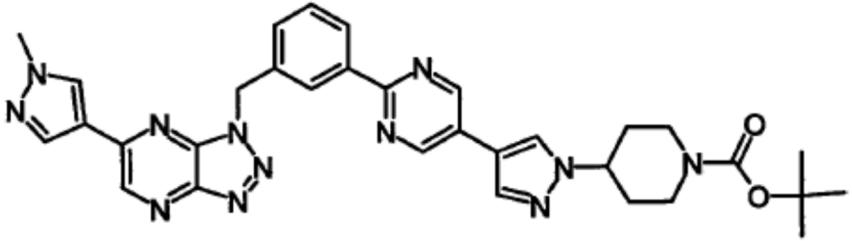
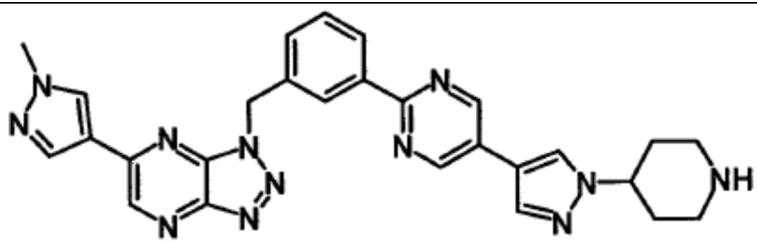
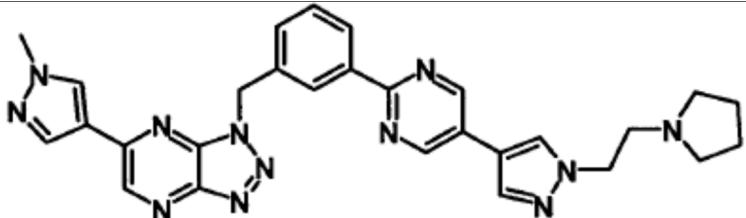
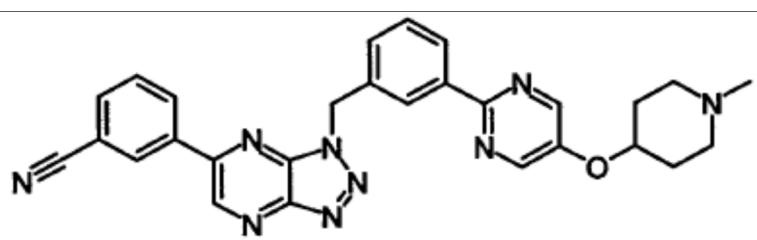
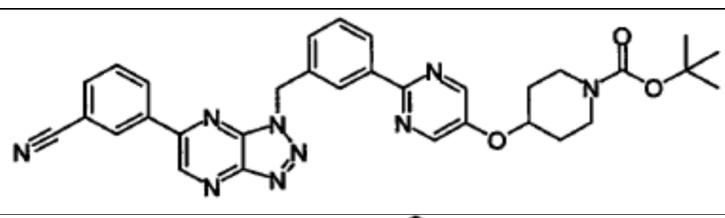
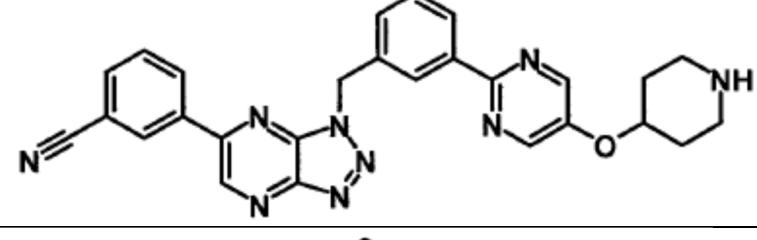
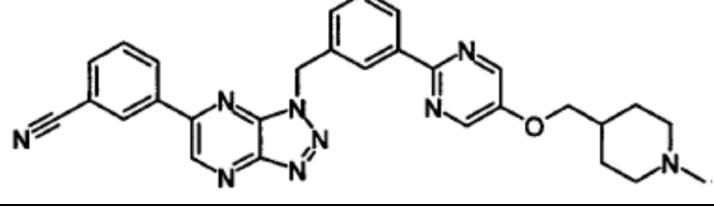
- 5     X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup> representan en forma independiente en cada caso CH o N,  
 R<sup>1</sup> representa H, Hal, A, S(O)<sub>m</sub>A, Ar, Het, O[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Ar, O[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het  
 o OR<sup>5</sup>,  
 R<sup>7</sup> representa H o Hal,
- 10    R<sup>2</sup> representa A, Hal, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het, O[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, O[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>OR<sup>5</sup>, O[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]OR<sup>5</sup>, O-[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-cicloalquilen-[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>NR<sup>5</sup>COOA o CH=CH-COOR<sup>5</sup>,
- 15    R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup> representan en forma independiente en cada caso H o R<sup>8</sup>,  
 R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> representan H,  
 R<sup>5</sup> representa H o R<sup>8</sup>,  
 R<sup>8</sup> representa alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C,  
 A representa alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C,  
 donde 1-7 átomos de H pueden reemplazarse por OH, F, Cl y/o Br,  
 o  
 alquilo cíclico con 3-7 átomos de C, que puede estar sustituido una vez con OH,  
 Ar representa fenilo no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con Hal, A y/o CN,
- 20    Het representa piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, oxazolidinilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, pirrolilo, isoxazolilo o imidazolidinilo, donde estos grupos también pueden estar sustituidos una o dos veces con Hal, A, COOR<sup>5</sup>, O[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>OR<sup>5</sup>, [C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het<sup>1</sup>, O[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het<sup>1</sup> y/o = O,  
 Het<sup>1</sup> representa piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, oxazolidinilo o imidazolidinilo, donde estos grupos también pueden estar sustituidos una o dos veces con COOA, =O y/o A,
- 25    Hal representa F, Cl, Br o I,  
 m representa 0, 1 o 2,  
 n representa 0, 1, 2, 3 o 4,  
 p representa 1, 2, 3 o 4
- 30    y también sus sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros y estereoisómeros, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

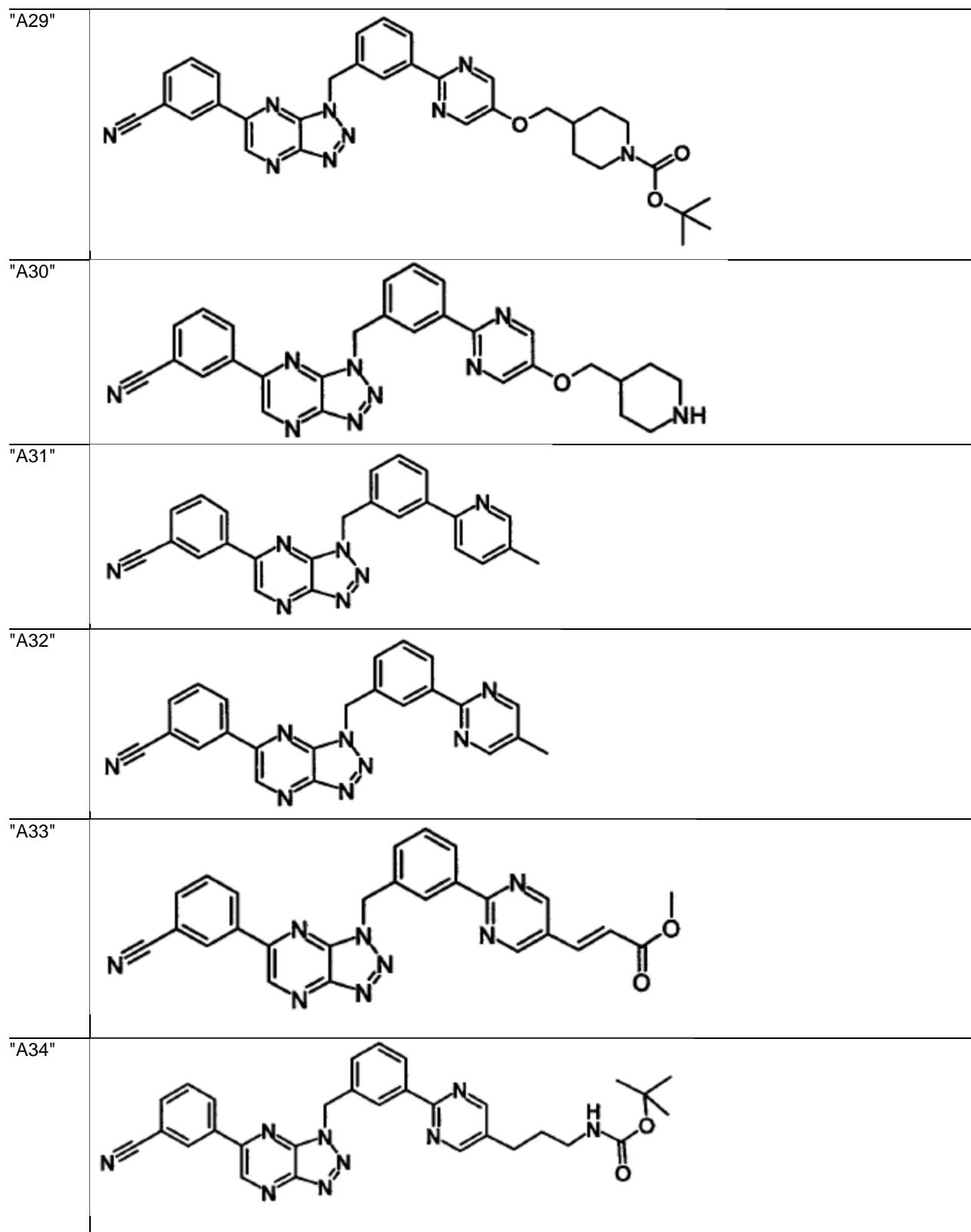
2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionados del siguiente grupo

Nro.	Estructura y/o nombre
"A1"	6-bromo-1-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxy)-pirimidin-2-il]-bencil}-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazina
"A2"	6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxy)-pirimidin-2-il]-bencil}-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazina
"A3"	1-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxy)-pirimidin-2-il]-bencil}-1H-benzotriazol
"A4"	
"A5"	
"A6"	
"A7"	
"A8"	

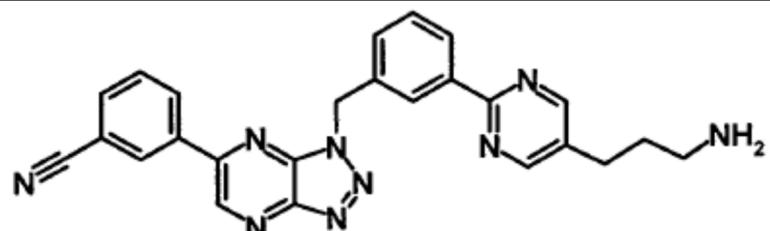




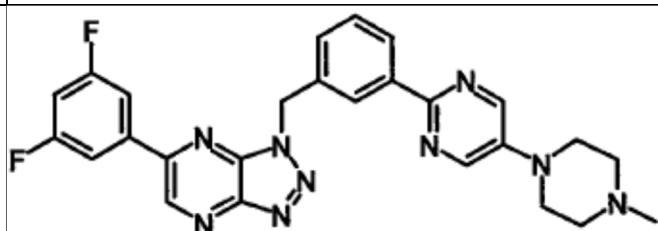
"A22"	
"A23"	
"A24"	
"A25"	
"A26"	
"A27"	
"A28"	



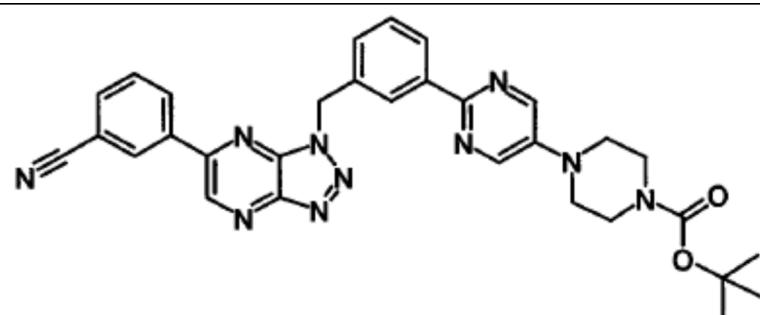
---

"A35"

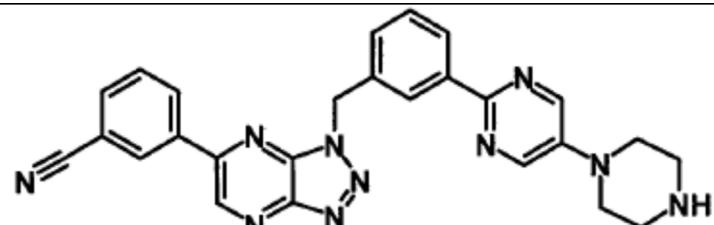
---

"A36"

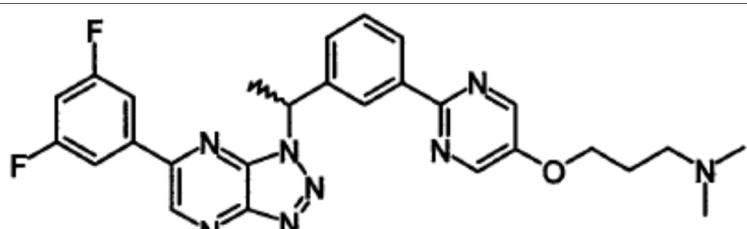
---

"A37"

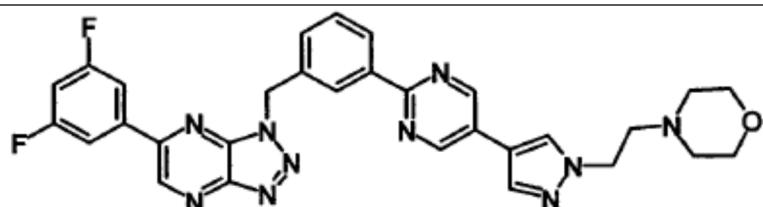
---

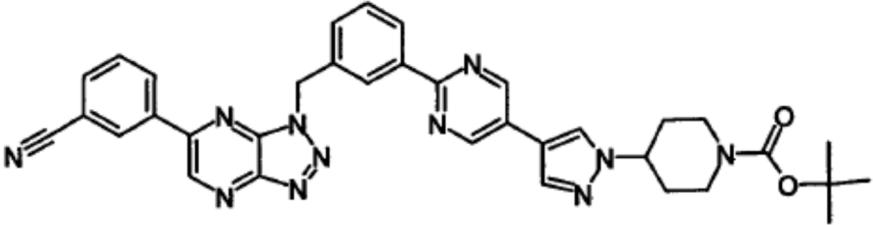
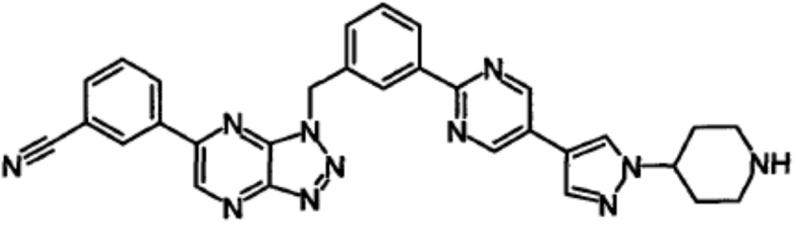
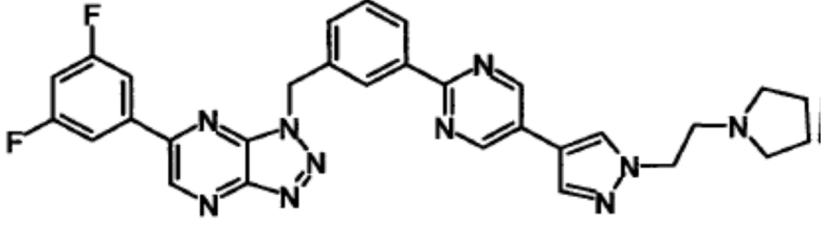
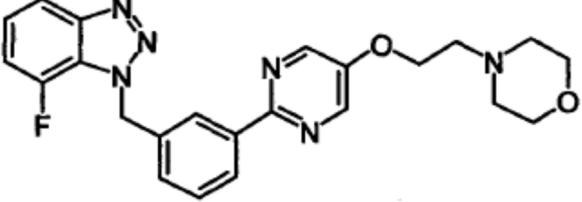
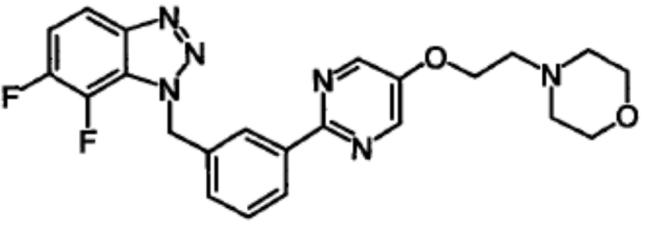
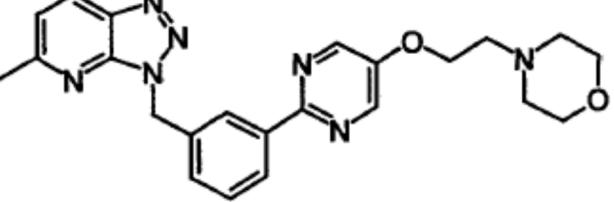
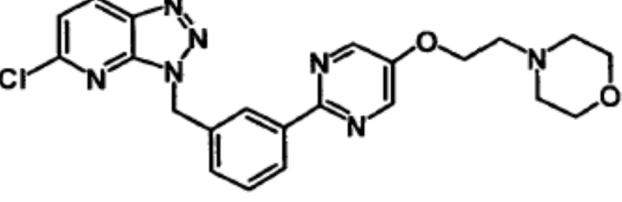
"A38"

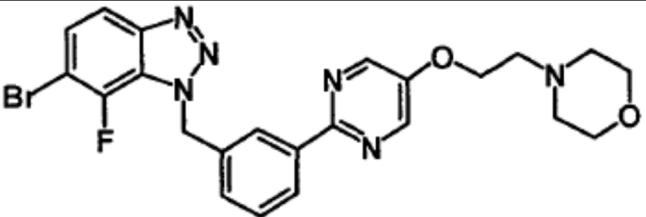
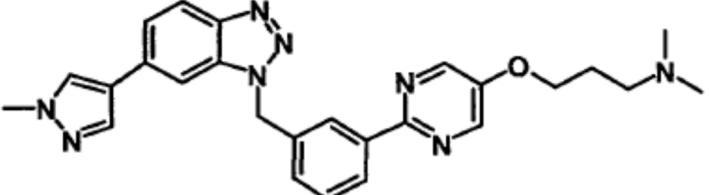
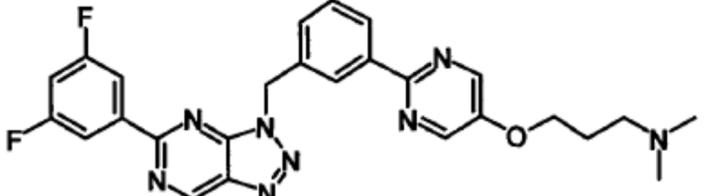
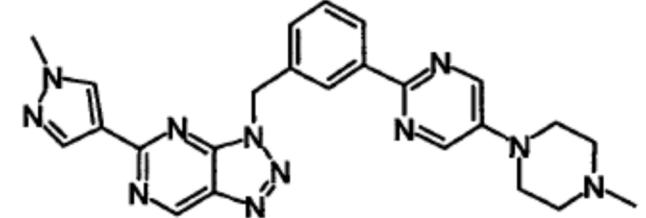
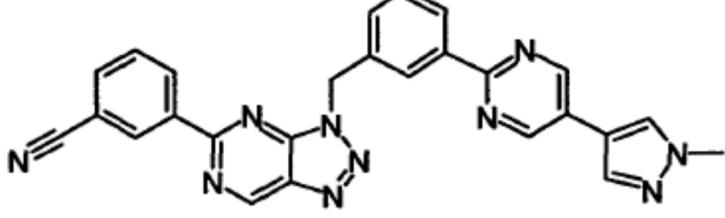
---

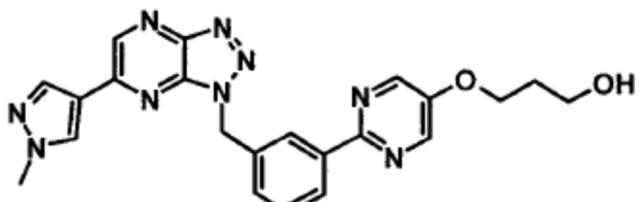
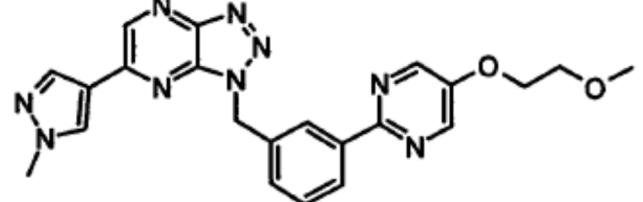
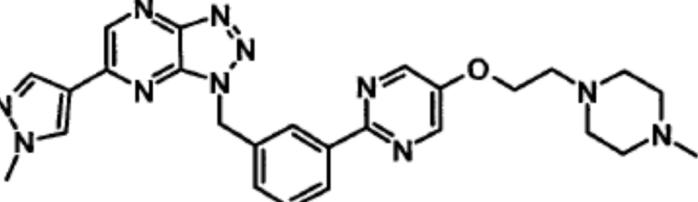
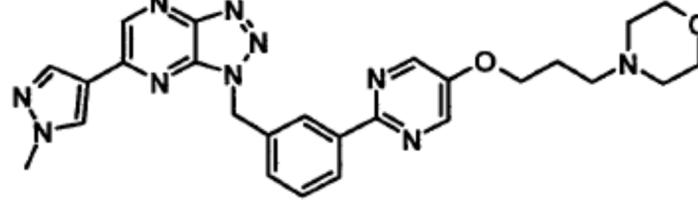
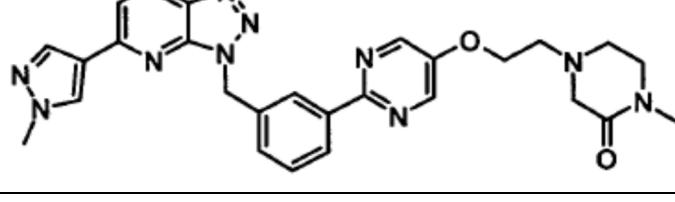
"A39"

---

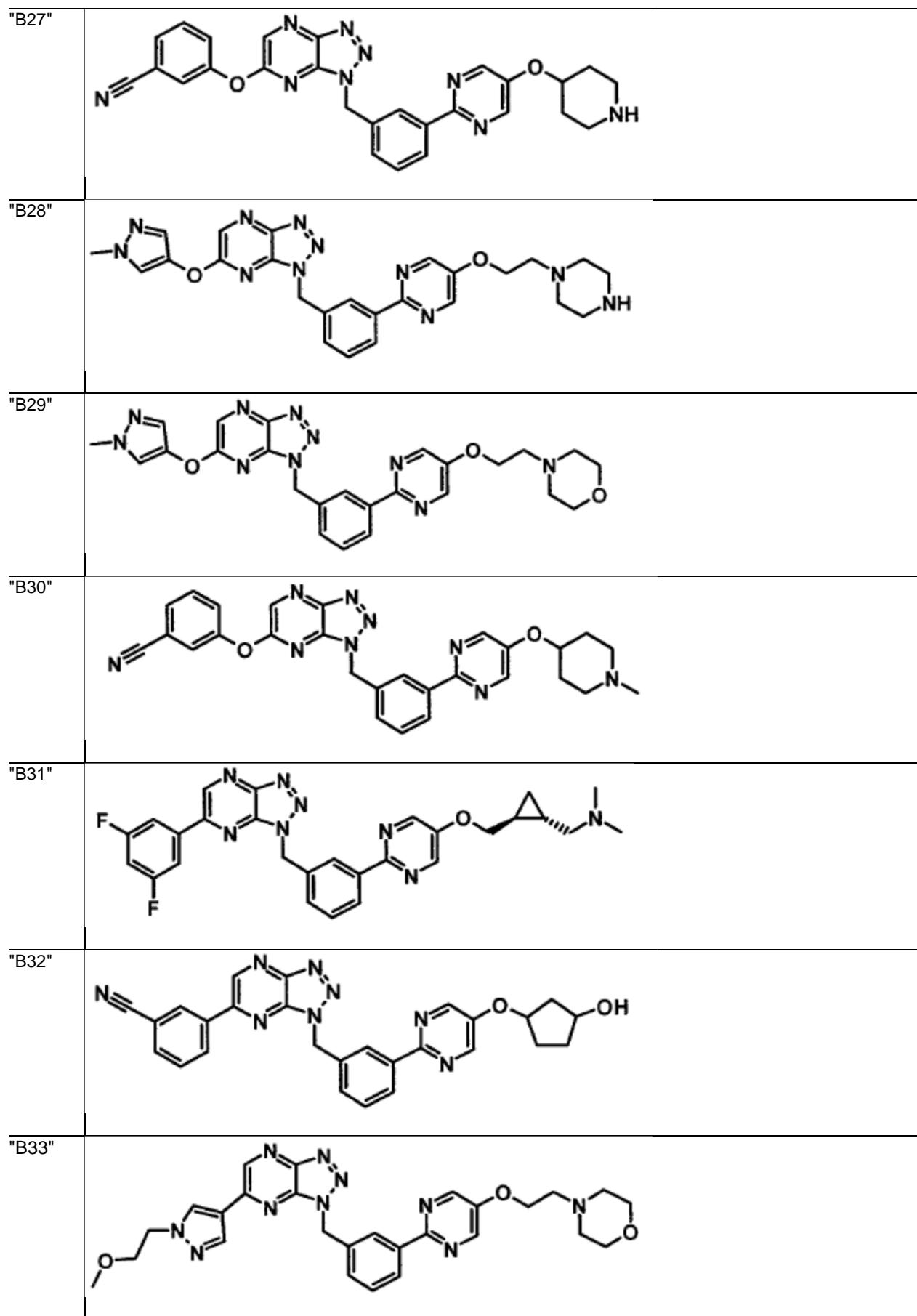
"A40"

"A41"	
"A42"	
"A43"	
"A44"	3-[3-{5-(2-morfolin-4-yl-ethoxy)-pirimidin-2-il}-bencil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina
"A45"	
"A46"	
"A47"	
"A48"	

"A49"	
"A50"	
"A51"	5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxy)-pirimidin-2-il]-bencil}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina
"A52"	
"A53"	
"A54"	
"A55"	1-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxy)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(propan-1-sulfonil)-1H-benzotriazol
"B1"	6-bromo-1-[3-(5-bromo-pirimidin-2-il)-bencil]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazina
"B2"	1-[3-(5-bromo-pirimidin-2-il)-bencil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazina
"B3"	3-{3-[3-(5-bromo-pirimidin-2-il)-bencil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il}-benzonitrilo
"B4"	1-[3-(5-bromo-pirimidin-2-il)-bencil]-6-(3,5-difluorofenil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazina
"B5"	1-[3-(5-bromo-pirimidin-2-il)-bencil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-iloxi)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazina
"B6"	3-{3-[3-(5-bromo-pirimidin-2-il)-bencil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-iloxij-benzonitrilo}
"B7"	1-[3-(5-bromo-pirimidin-2-il)-bencil]-6-(3,5-difluoro-fenoxi)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazina
"B8"	2-{3-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-ol

"B9"	2-{3-[3-(3-hidroxil-pirimidin-2-il)-bencil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-il}-benzonitrilo
"B10"	2-{3-[6-(3,5-difluoro-fenil)-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-ol
"B11"	2-{3-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-iloxi)-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-ol
"B12"	3-{3-[3-(5-hidroxi-pirimidin-2-il)-bencil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-5-iloxi}-benzonitrilo
"B13"	2-{3-[6-(3,5-difluoro-fenoxy)-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-ol
"B14"	dimetil-[2-(2-{3-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-iloxi)-etil]-amina
"B15"	
"B16"	
"B17"	
"B18"	
"B19"	

"B20"	
"B21"	
"B22"	
"B23"	
"B24"	
"B25"	
"B26"	

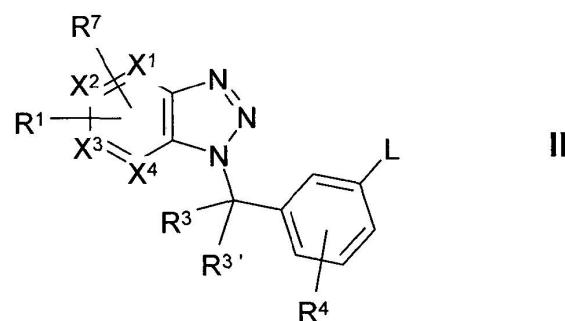


"B34"	
"B35"	5-cloro-1-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxy)-pirimidin-2-il]-bencil}-1H-benzotriazol
"B36"	(5-bromo-2-nitro-fenil)-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxy)-pirimidin-2-il]-bencil}-amina
"B37"	

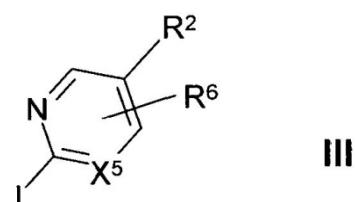
y también sus sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros y estereoisómeros, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

5 3. Métodos para la preparación de compuestos de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1-2 así como sus sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros y estereoisómeros, que comprende

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II



donde  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^{3'}$ ,  $R^4$  y  $R^7$  tienen los significados provistos en la reivindicación 1 y L representa un grupo ácido borónico o éster de ácido borónico, con un compuesto de la fórmula III



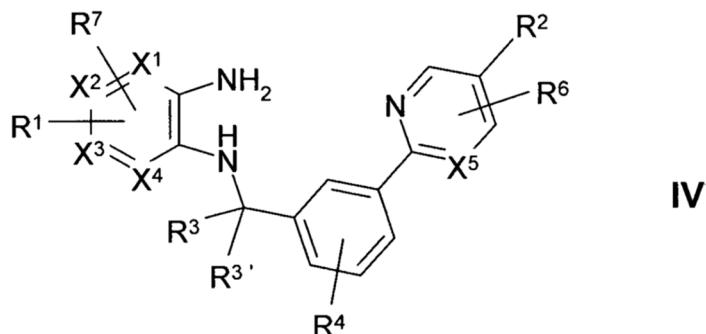
10 donde  $X^5$ ,  $R^2$  y  $R^6$  tienen los significados provistos en la reivindicación 1,

o

b) intercambiar un grupo  $R^1$ ,  $R^2$  y/o  $R^7$  por otro grupo  $R^1$ ,  $R^2$  y/o  $R^7$ , y también reemplazar un átomo de halógeno por un grupo Het y/o Ar, que tienen los significados provistos en la reivindicación 1,

o

c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IV

donde  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $X^5$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^{3'}$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  tienen los significados provistos en la reivindicación 1,5 con  $\text{NaNO}_2$ ,

y/o

convertir una base o un ácido de la fórmula I en una de sus sales.

- 10 4. Composición farmacéutica que contiene por lo menos un compuesto de fórmula I de acuerdo a la reivindicación 1-2 y/o sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo a sus mezclas en todas las proporciones, así como también opcionalmente vehículos y/o excipientes.
5. Uso de los compuestos de acuerdo a la reivindicación 1-2 así como también sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo a sus mezclas en todas las proporciones, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades, en donde la enfermedad a tratar es un tumor sólido o un tumor de la sangre o del sistema inmunológico.
- 15 6. Uso de acuerdo a la reivindicación 5, en donde el tumor sólido se selecciona del grupo de los tumores de epitelio escamoso, vejiga, estómago, riñones, de cabeza y cuello, de esófago, de cérvix, de tiroides, de intestino, de hígado, de cerebro, de próstata, de tracto urogenital, de sistema linfático, de laringe y/o de pulmón.
- 20 7. Uso de acuerdo a la reivindicación 5, en donde el tumor sólido se selecciona del grupo de leucemia monocítica, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón a células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastoma y carcinoma de mama.
8. Composición farmacéutica que contiene por lo menos un compuesto de fórmula I de acuerdo a la reivindicación 1 o 2 y/o sus sales y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo a las mezclas de los mismos en todas las proporciones, y por lo menos un ingrediente activo adicional.
9. Conjunto (kit), que consiste en envases separados de
- 25 (a) una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I de acuerdo a la reivindicación 1 o 2 y/o sus sales y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo a las mezclas de los mismos en todas las proporciones, y
- (b) una cantidad eficaz de un ingrediente activo adicional.