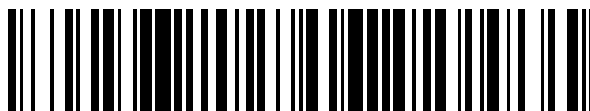


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 641 465**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61K 31/501 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.11.2013 PCT/EP2013/073946**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.05.2014 WO14076237**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.11.2013 E 13789833 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.07.2017 EP 2925761**

54 Título: **Triazolopirazinas como inhibidores de BRD4 para su uso en el tratamiento del cáncer**

30 Prioridad:

16.11.2012 EP 12192987

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

10.11.2017

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH (100.0%)
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**ENGELHARDT, HARALD;
SMETHURST, CHRISTIAN y
GIANNI, DAVIDE**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

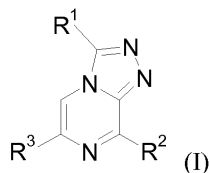
ES 2 641 465 T3

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

DESCRIPCIÓN

Triazolopirazinas como inhibidores de BRD4 para su uso en el tratamiento del cáncer

5 Esta invención se refiere a compuestos de fórmula general (I)



10 en la que los grupos R¹ a R³ tienen los significados proporcionados en las reivindicaciones y en la memoria descriptiva. Los compuestos de la invención son adecuados para el tratamiento de enfermedades caracterizadas por una proliferación celular excesiva o anormal, preparaciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y sus usos como un medicamento. Los compuestos de la invención son inhibidores de la BRD4.

15 Antecedentes de la invención

La acetilación de la histona se asocia lo más habitualmente con la activación de la transcripción génica, ya que la modificación relaja la interacción entre el ADN y el octómero de histona modificando la electrostática. Además de este cambio físico, unas proteínas específicas se unen a los residuos de lisina acetilados de las histonas para leer el código epigenético. Los bromodominios son pequeños (aproximadamente 110 aminoácidos) dominios característicos de las proteínas que se unen a los residuos de lisina acetilados habitualmente, pero no exclusivamente, en el contexto de las histonas. Existe una familia de aproximadamente 50 proteínas que se sabe que contienen bromodominios, y tienen un abanico de funciones en la célula.

25 La familia BET de proteínas que contienen un bromodominio comprende 4 proteínas (BRD2, BRD3, BRD4 y BRD-T) que contienen bromodominios en tándem capaces de unirse a dos residuos de lisina acetilados en estrecha proximidad, aumentando la especificidad de la interacción. Una investigación reciente ha establecido una base teórica convincente para el direccionamiento a la BRD4 en el cáncer. La BRD4 permanece unida a los sitios de inicio de la transcripción de los genes expresados durante la entrada en la fase G1 del ciclo celular, ya que funciona reclutando el complejo del factor de elongación de la transcripción positivo (P-TEFb), dando como resultado un aumento en la expresión de los genes promotores del crecimiento (Yang y Zhou, Mol. Cell. Biol. 28, 967, 2008). De forma importante, la BRD4 ha sido identificada como un componente de una translocación cromosómica recurrente t(15;19) en una forma agresiva del carcinoma epidermoide humano (French et al., Cancer Res. 63, 304, 2003).

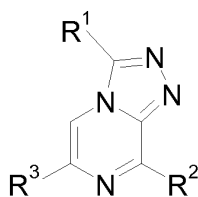
35 Dichas translocaciones expresan los bromodominios en tándem N-terminales de la BRD4 en forma de una quimera en marco con la proteína NUT (la proteína nuclear testicular), que define genéticamente el denominado carcinoma NUT (NMC). Los estudios funcionales en líneas celulares NMC derivadas de pacientes han validado el papel esencial de la oncoproteína BRD4-NUT en el mantenimiento de la proliferación y la diferenciación en bloque de estas células malignas. Además, la BRD4 ha sido identificada como un determinante de la sensibilidad crítico en un modelo de ratón de AML definido genéticamente (Zuber et al., Nature 2011 478 (7370): 524-8). La supresión de la BRD4 dio lugar a unos potentes efectos antileucémicos *in vitro* e *in vivo*, acompañados por una diferenciación mieloide terminal. De forma interesante, la inhibición de la BRD4 desencadenó una regulación por disminución de la MYC en un amplio conjunto analizado de líneas celulares de leucemia de ratón y humana, lo que indica que los inhibidores de molécula pequeña de la BRD4 pueden proporcionar un medio para suprimir la ruta MYC en un abanico de subtipos de AML. Finalmente, también se ha notificado que los otros miembros de la familia BET tienen alguna función en aspectos de control o de ejecución del ciclo celular, y se ha demostrado que permanecen en el complejo con los cromosomas durante la división celular - lo que sugiere un papel en el mantenimiento de la memoria epigenética (Leroy et al, Mol. Cell. 2008 30 (1): 51-60).

50 Algunos ejemplos de inhibidores de bromodominio son derivados de benzodiazepina, divulgados en el documento WO2011/054553, y derivados de imidazo [4,5] quinolina, divulgados en el documento WO2011/054846. Las [1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazinas para su uso en el tratamiento de tumores se divulgan en el documento EP1050535.

Por lo tanto, existe una necesidad de proporcionar inhibidores de la BRD4 útiles para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades caracterizadas por una proliferación celular excesiva o anormal, tales como el cáncer.

55 Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



(I)

en la que,

- 5 R^1 es -alquilo C_{1-3} o -haloalquilo C_{1-3} ;
- R^2 se selecciona entre $-NHR^4$, -alquilo C_{1-5} , -haloalquilo C_{1-5} , halógeno y -S-alquilo C_{1-3} ;
- 10 R^3 es un heteroarilo de 5-12 miembros, grupo que está sustituido con $-X-R^{10}$ y opcionalmente adicionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre R^9 ;
- R^4 se selecciona entre -alquilo C_{1-5} y heterocicloalquilo de 5-12 miembros, heterocicloalquilo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre R^5 ;
- 15 R^5 se selecciona entre -alquilo C_{1-5} , -haloalquilo C_{1-5} y -alquilenos C_{1-3} -O-alquilo C_{1-3} ;
- R^9 se selecciona entre -alquilo C_{1-5} , -O-alquilo C_{1-5} , -N(alquilo C_{1-5})₂, halógeno, -alquilenos C_{1-3} -O-alquilo C_{1-3} , -alquilenos C_{1-5} -N(-alquilo C_{1-5} , -alquilo C_{1-5}), heterocicloalquilo de 5-12 miembros, en los que el grupo heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre =O, -alquilo C_{1-3} , o
- 20 R^9 se selecciona entre -arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-12 miembros, en los que los grupos arilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente e independientemente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, -alquilo C_{1-3} , -O-alquilo C_{1-3} , -haloalquilo C_{1-3} , -O-haloalquilo C_{1-3} , -N(alquilo C_{1-5} , alquilo C_{1-5}) y -NH-alquilo C_{1-5} ;
- 25 X es -alquilenos C_{1-3} - u -O-;
- R^{10} es -arilo C_{6-10} o un heteroarilo de 5-12 miembros, pudiendo estar cada uno de dichos grupos opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, -alquilo C_{1-3} , -O-alquilo C_{1-3} , -haloalquilo C_{1-3} , -O-haloalquilo C_{1-3} ;
- 30

en los que los compuestos de fórmula (I) pueden estar presentes opcionalmente en forma de sales.

- 35 En una realización preferida, la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I), en la que R^1 es $-CH_3$.

En una realización preferida, la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I), en la que R^2 es $-NHR^4$ y R^4 es un heterocicloalquilo de 5-6 miembros, opcionalmente sustituido según se define en el presente documento en la descripción y en las reivindicaciones.

- 40 En una realización preferida, la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I), en la que R^2 es $-NHR^4$ y R^4 es tetrahidrofurano o piperidina, en la que la piperidina está sustituida con un grupo seleccionado entre $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$ y $-(CH_2)_2-O-CH_3$.

- 45 En una realización preferida, la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I), en la que R^2 es $-NHR^4$ y R^4 es -alquilo C_{1-3} .

En una realización preferida, la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I), en la que R^2 es $-NHR^4$ y R^4 es $-CH_3$ o $-CH(CH_3)_2$.

- 50 En una realización preferida, la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I), en la que R^2 es -alquilo C_{1-3} .

- 55 En una realización preferida, la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I), en la que R^3 es un heteroarilo de 5-9 miembros sustituido con $-X-R^{10}$ y opcionalmente adicionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre R^9 , en el que R^9 , R^{10} y X son como se definen en el presente documento en la descripción y en las reivindicaciones.

Preferiblemente, R³ está opcionalmente adicionalmente sustituido con uno o dos R⁹.

En una realización preferida, la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I), en la que -X-R¹⁰ se selecciona entre -CH₂-fenilo, -CH(CH₃)-fenilo, -CH₂-piridilo, -CH(CH₃)-piridilo, -O-fenilo, cada uno de dichos grupos fenilo o piridilo está opcionalmente sustituido con -F o -CH₃.

En una realización preferida, la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I), en la que -X-R¹⁰ se selecciona entre -CH₂-fenilo, -CH₂-piridilo, -CH(CH₃)-fenilo, -CH(CH₃)-piridilo, estando cada uno de dichos grupos piridilo o fenilo opcionalmente sustituido con -F o -CH₃.

En una realización preferida, la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I), en la que R³ se selecciona entre pirazolil imidazol, bencimidazolilo, imidazopiridina e imidazopirimidina y R³ está sustituido con -X-R¹⁰ y R³ está opcionalmente adicionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre R⁹, en la que R⁹, R¹⁰ y X son como se definen en el presente documento en la descripción y en las reivindicaciones.

En una realización preferida, la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I), en la que R⁹ se selecciona independientemente entre -alquilo C₁₋₃, -O-alquilo C₁₋₃, -N(alquilo C₁₋₃)₂, fenilo y heterocicloalquilo de 6 miembros, heterocicloalquilo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente =O y -alquilo C₁₋₃.

En una realización preferida, la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I), en la que R³ es imidazopiridina o bencimidazol sustituido con -CH₂-fenilo o -CH₂-piridilo, -CH(CH₃)-piridilo y opcionalmente adicionalmente sustituido con -alquilo C₁₋₃ o un heterocicloalquilo de 5-12 miembros, en los que el grupo heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre -alquilo C₁₋₃.

En una realización preferida, la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I), en la que R³ es imidazopiridina o bencimidazol sustituido con -CH₂-fenilo, -CH(CH₃)-piridilo o -CH₂-piridilo y sustituido con -CH(CH₃)₂ o morfolinilo o piperazinilo, en los que los grupos morfolinilo o piperazinilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre -alquilo C₁₋₃.

En una realización preferida, la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I), en la que el heteroarilo de 5-9 miembros en la posición R³ está unido al núcleo de la estructura mediante un átomo de carbono.

En una realización preferida, la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I), en la que la fracción de piridilo en la posición R¹⁰ está unida a -X- en la posición 2.

En una realización adicional, la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) para su uso en el tratamiento del cáncer.

En una realización adicional, la invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I) según cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento en la descripción y en las reivindicaciones - o a las sales farmacéuticamente aceptables del mismo - para su uso en el tratamiento y/o la prevención del cáncer.

En una realización adicional, la invención se refiere a una preparación farmacéutica que comprende como sustancia activa uno o más compuestos de fórmula general (I) según cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento en la descripción y en las reivindicaciones, opcionalmente junto con excipientes y/o portadores convencionales.

En una realización adicional, la invención se refiere a una preparación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula general (I) según cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento en la descripción y en las reivindicaciones - o a una de las sales farmacéuticamente aceptables del mismo - y al menos a otra sustancia activa citostática o citotóxica, diferente de la fórmula (I).

La presente invención también se refiere a hidratos, solvatos y polimorfos, de los compuestos de fórmula general (I).

La presente invención también se refiere a una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula general (I) con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos.

En otro aspecto la invención se refiere a los compuestos de fórmula general (I) - o a las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos - como medicamentos.

En otro aspecto la invención se refiere a los compuestos de fórmula general (I) - o a las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos - para su uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano o animal.

En otro aspecto la invención se refiere a los compuestos de fórmula general (I) – o a las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos - para su uso en el tratamiento y/o la prevención del cáncer, infecciones, inflamaciones y enfermedades autoinmunes.

5 En otro aspecto la invención se refiere a los compuestos de fórmula general (I) – o a las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos - para su uso en un método para el tratamiento y/o la prevención del cáncer, infecciones, inflamaciones y enfermedades autoinmunes en el cuerpo humano y animal.

10 En otro aspecto la invención se refiere a los compuestos de fórmula general (I) – o a las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos - para su uso en el tratamiento y/o la prevención del cáncer.

En otro aspecto la invención se refiere al uso de los compuestos de fórmula general (I) – o de las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos - en el tratamiento y/o la prevención del cáncer.

15 En otro aspecto la invención se refiere a los compuestos de fórmula general (I) – o a las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos - para su uso en un método para el tratamiento y/o la prevención del cáncer en el cuerpo humano o animal.

20 En otro aspecto la invención se refiere a los compuestos de fórmula general (I) – o a las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos - para su uso en el tratamiento y/o la prevención de neoplasias hematopoyéticas, preferentemente AML, MM.

25 En otro aspecto la invención se refiere a los compuestos de fórmula general (I) – o a las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos - para su uso en el tratamiento y/o la prevención de tumores sólidos, preferentemente de cáncer de pulmón, de hígado, de colon, de cerebro, de tiroides, de páncreas, de mama, de ovario y de próstata.

30 En otro aspecto la invención se refiere a una preparación farmacéutica que contiene como sustancia activa uno o más compuestos de fórmula general (I) - o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos - opcionalmente junto con excipientes y/o portadores convencionales.

En otro aspecto la invención se refiere a una preparación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula general (I) - o a una de las sales farmacéuticamente aceptables del mismo - y al menos a otra sustancia activa citostática o citotóxica, diferente de la fórmula (I).

35 Definiciones

Los términos que no están específicamente definidos aquí tienen los significados que son evidentes para el artesano experto a la luz de la divulgación global y del contexto como un todo.

40 Según se usa en el presente documento, se aplican las siguientes definiciones, salvo que se establezca de otro modo.

45 En los grupos, los radicales o las fracciones definidas a continuación, el número de átomos de carbono está a menudo especificado después del grupo, por ejemplo, -alquilo C₁₋₅ significa un grupo o un radical alquilo que tiene entre 1 y 5 átomos de carbono. En general, para los grupos que comprenden dos o más subgrupos, el primer subgrupo indicado es el punto de unión del radical, por ejemplo el sustituyente -alquilo C₁₋₅-cilcoalquilo C₃₋₁₀, significa un grupo cilcoalquilo C₃₋₁₀ que está unido a un alquilo C₁₋₅, estando el último unido a la estructura del núcleo o al grupo al que está unido el sustituyente.

50 La indicación del número de miembros en los grupos que contienen uno o más heteroátomo(s) (heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo) se refiere al número atómico total de todos los miembros del anillo o miembros de la cadena o al total de todos los miembros del anillo y de la cadena.

55 La persona experta en la materia apreciará que los grupos sustituyentes que contienen un átomo de nitrógeno también pueden estar indicados como amina o amino. De forma análoga, los grupos que contienen un átomo de oxígeno también pueden estar indicados con -oxi, como por ejemplo, alcoxi. Los grupos que contienen -C(O)- también pueden estar indicados como carboxi; los grupos que contienen -NC(O)- también pueden estar indicados como amida; los grupos que contienen -NC(O)N- también pueden estar indicados como urea; los grupos que contienen -NS(O)₂- también pueden estar indicados como sulfonamida.

60 Alquilo representa cadenas hidrocarbonadas saturadas monovalentes que pueden estar presentes tanto en una forma lineal como ramificada. Si un alquilo está sustituido, las sustituciones pueden tener lugar independientemente entre sí, mediante una mono- o una polisustitución en cada caso, en todos los átomos de carbono portadores de hidrógeno.

65

El término "alquilo C₁₋₅" incluye, por ejemplo, metilo (Me; -CH₃), etilo (Et; -CH₂CH₃), 1-propilo (n-propilo; n-Pr; -CH₂CH₂CH₃), 2-propilo (i-Pr; iso-propilo; -CH(CH₃)₂), 1-butilo (n-butilo; n-Bu; -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-metil-1-propilo (iso-butilo; i-Bu; -CH₂CH(CH₃)₂), 2-butilo (sec-butilo; sec-Bu; -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-metil-2-propilo (terc-butilo; t-Bu; -C(CH₃)₃), 1-pentilo (n-pentilo; -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)₂), 3-metil-1-butilo (iso-pentilo; -CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-metil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-metil-2-butilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 2,2-dimetil-1-propilo (neo-pentilo; -CH₂C(CH₃)₃), 2-metil-1-butilo (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃). Por los términos propilo, butilo, pentilo, etc. sin ninguna otra definición adicional, se entienden grupos hidrocarbonados saturados con los correspondientes números de átomos de carbono, en los que están incluidas todas las formas isómeras.

La anterior definición para alquilo también se aplica si el alquilo es una parte de otro grupo, tal como, por ejemplo, alquilamino C_{x-y} o alquiloxi C_{x-y} o alcoxi C_{x-y}, en los que alquiloxi C_{x-y} y alcoxi C_{x-y} indican el mismo grupo.

El término alquileo también puede derivar de alquilo. Alquileo es bivalente, al contrario que alquilo, y requiere dos compañeros de unión. Formalmente, la segunda valencia es producida mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno en un alquilo. Algunos grupos correspondientes son, por ejemplo, -CH₃ y -CH₂, -CH₂CH₃ y -CH₂CH₂ o >CHCH₃ etc. El término "alquileo C₁₋₄" incluye por ejemplo -(CH₂)-, -(CH₂-CH₂)-, -(CH(CH₃))-, -(CH₂-CH₂-CH₂)-, -(C(CH₃)₂)-, -(CH(CH₂CH₃))-, -(CH(CH₃)-CH₂)-, -(CH₂-CH(CH₃))-, -(CH₂-CH₂-CH₂-CH₂)-, -(CH₂-CH₂-CH(CH₃))-, -(CH(CH₃)-CH₂-CH₂)-, -(CH₂-CH(CH₃)-CH₂)-, -(CH₂-C(CH₃)₂)-, -(C(CH₃)₂-CH₂)-, -(CH(CH₃)-CH(CH₃))-, -(CH₂-CH(CH₂CH₃))-, -(CH(CH₂CH₃)-CH₂)-, -(CH(CH₂CH₂CH₃))-, -(CHCH(CH₃)₂)- y -C(CH₃)(CH₂CH₃)-.

Otros ejemplos de alquileo son metileno, etileno, propileno, 1-metiletileno, butileno, 1-metilpropileno, 1,1-dimetiletileno, 1,2-dimetiletileno, pentileno, 1,1-dimetilpropileno, 2,2-dimetilpropileno, 1,2-dimetilpropileno, 1,3-dimetilpropileno, etc.

Por los términos genéricos propileno, butileno, pentileno, hexileno etc. sin ninguna otra definición adicional, se entienden todas las formas isómeras concebibles con los correspondientes números de átomos de carbono, es decir, propileno incluye 1-metiletileno, y butileno incluye 1-metilpropileno, 2-metilpropileno, 1,1-dimetiletileno y 1,2-dimetiletileno.

La anterior definición de alquileo también se aplica si el alquileo es parte de otro grupo, tal como, por ejemplo, en HO-alquilenamino C_{x-y} o en H₂N-alquilenoxi C_{x-y}.

Al contrario que alquilo, alqueniilo consiste en al menos dos átomos de carbono, en el que al menos dos átomos de carbono adyacentes están unidos entre sí por un doble enlace C-C. Si en un alquilo como se ha definido anteriormente en el presente documento que tiene al menos dos átomos de carbono, dos átomos de hidrógeno que están adyacentes a los átomos de carbono son formalmente eliminados y las valencias libres son saturadas para formar un segundo enlace, se forma el correspondiente alqueniilo.

Algunos ejemplos de alqueniilo son vinilo (etenilo), prop-1-enilo, alilo (prop-2-enilo), isopropenilo, but-1-enilo, but-2-enilo, but-3-enilo, 2-metil-prop-2-enilo, 2-metil-prop-1-enilo, 1-metil-prop-2-enilo, 1-metil-prop-1-enilo, 1-metilidenpropilo, pent-1-enilo, pent-2-enilo, pent-3-enilo, pent-4-enilo, 3-metil-but-3-enilo, 3-metil-but-2-enilo, 3-metil-but-1-enilo, hex-1-enilo, hex-2-enilo, hex-3-enilo, hex-4-enilo, hex-5-enilo, 2,3-dimetil-but-3-enilo, 2,3-dimetil-but-2-enilo, 2-metiliden-3-metilbutilo, 2,3-dimetil-but-1-enilo, hexa-1,3-dienilo, hexa-1,4-dienilo, penta-1,4-dienilo, penta-1,3-dienilo, buta-1,3-dienilo, 2,3-dimetilbuta-1,3-dieno etc.

Por los términos genéricos de propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, butadienilo, pentadienilo, hexadienilo, heptadienilo, octadienilo, nonadienilo, decadienilo, etc. sin ninguna otra definición adicional, se entienden todas las formas isómeras concebibles con los correspondientes números de átomos de carbono, es decir, propenilo incluye prop-1-enilo y prop-2-enilo, butenilo incluye but-1-enilo, but-2-enilo, but-3-enilo, 1-metil-prop-1-enilo, 1-metil-prop-2-enilo, etc.

Alqueniilo puede estar presente opcionalmente en la orientación *cis* o *trans* o *E* o *Z* con respecto al (los) doble(s) enlace(s).

La anterior definición de alqueniilo también se aplica cuando el alqueniilo es parte de otro grupo, tal como, por ejemplo, en alqueniilamino C_{x-y} o alqueniiloxi C_{x-y}.

Al contrario que alquileo, alqueniileno consiste en al menos dos átomos de carbono, en el que al menos dos átomos de carbono adyacentes están unidos entre sí por un doble enlace C-C. Si en un alquileo como se ha definido anteriormente en el presente documento que tiene al menos dos átomos de carbono, dos átomos de hidrógeno que están adyacentes a los átomos de carbono son formalmente eliminados y las valencias libres son saturadas para formar un segundo enlace, se forma el correspondiente alqueniileno. Algunos ejemplos de alqueniileno son etenileno, propenileno, 1-metiletenileno, butenileno, 1-metilpropenileno, 1,1-dimetiletenileno, 1,2-dimetiletenileno, pentenileno, 1,1-dimetilpropenileno, 2,2-dimetilpropenileno, 1,2-dimetilpropenileno, 1,3-dimetilpropenileno, hexenileno, etc.

Por los términos genéricos de propenileno, butenileno, pentenileno, hexenileno, etc. sin ninguna otra definición adicional, se entienden todas las formas isómeras concebibles con los correspondientes números de átomos de carbono, es decir propenileno incluye 1-metiletlenileno, y butenileno incluye 1-metilpropenileno, 2-metilpropenileno, 1,1-dimetiletlenileno y 1,2-dimetiletlenileno.

5 Alquenileno puede estar presente opcionalmente en la orientación *cis* o *trans* o *E* o *Z* con respecto al (los) doble(s) enlace(s).

10 La anterior definición de alquenileno también se aplica cuando el alquenileno es parte de otro grupo, como por ejemplo en HO-alquenilenamino C_{x-y} o H_2N -alquenilenoxi C_{x-y} .

15 Al contrario que alquilo, alquinilo consiste en al menos dos átomos de carbono, en el que al menos dos átomos de carbono adyacentes están unidos entre sí por un triple enlace C-C. Si en un alquilo como se ha definido anteriormente en el presente documento que tiene al menos dos átomos de carbono, dos átomos de hidrógeno en cada caso en átomos de carbono adyacentes, son formalmente eliminados y las valencias libres son saturadas para formar dos enlaces adicionales, se forma el correspondiente alquinilo.

20 Algunos ejemplos de alquinilo son etinilo, prop-1-inilo, prop-2-inilo, but-1-inilo, but-2-inilo, but-3-inilo, 1-metil-prop-2-inilo, pent-1-inilo, pent-2-inilo, pent-3-inilo, pent-4-inilo, 3-metil-but-1-inilo.

25 Por los términos genéricos de propinilo, butinilo, pentinilo, etc. sin ninguna otra definición adicional, se entienden todas las formas isómeras concebibles con los correspondientes números de átomos de carbono, es decir, propinilo incluye prop-1-inilo y prop-2-inilo, butinilo incluye but-1-inilo, but-2-inilo, but-3-inilo, 1-metil-prop-1-inilo, 1-metil-prop-2-inilo.

Si una cadena hidrocarbonada porta tanto al menos un doble enlace como también al menos un triple enlace, por definición, pertenece al subgrupo alquinilo.

30 La anterior definición de alquinilo también se aplica si el alquinilo es parte de otro grupo, como en alquinilamino C_{x-y} o alquiniloxi C_{x-y} , por ejemplo.

35 Al contrario que alquilenilo, alquinileno consiste en al menos dos átomos de carbono, en el que al menos dos átomos de carbono adyacentes están unidos entre sí por un triple enlace C-C. Si en un alquilenilo como se ha definido anteriormente en el presente documento que tiene al menos dos átomos de carbono, dos átomos de hidrógeno en cada caso en átomos de carbono adyacentes, son formalmente eliminados y las valencias libres son saturadas para formar dos enlaces adicionales, se forma el correspondiente alquinileno.

40 Algunos ejemplos de alquinileno son etinileno, propinileno, 1-metiletinileno, butinileno, 1-metilpropinileno, 1,1-dimetiletinileno, 1,2-dimetiletinileno, pentinileno, 1,1-dimetilpropinileno, 2,2-dimetilpropinileno, 1,2-dimetilpropinileno, 1,3-dimetilpropinileno, hexinileno etc.

45 Por los términos genéricos de propinileno, butinileno, pentinileno, etc. sin ninguna otra definición adicional, se entienden todas las formas isómeras concebibles con los correspondientes números de átomos de carbono, es decir, propinileno incluye 1-metiletinileno, y butinileno incluye 1-metilpropinileno, 2-metilpropinileno, 1,1-dimetiletinileno y 1,2-dimetiletinileno.

La anterior definición de alquinileno también se aplica si el alquinileno es parte de otro grupo, como en HO-alquinilenamino C_{x-y} o H_2N -alquinilenoxi C_{x-y} , por ejemplo.

50 Por heteroátomos se entienden átomos de oxígeno, de nitrógeno y de azufre.

55 Haloalquilo (haloalquenilo, haloalquinilo) deriva del alquilo definido previamente (alquenilo, alquinilo) mediante la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno de la cadena hidrocarbonada independientemente entre sí por átomos de halógeno, que pueden ser iguales o diferentes. Si un haloalquilo (haloalquenilo, haloalquinilo) va a ser adicionalmente sustituido, las sustituciones pueden tener lugar independientemente entre sí, en forma de mono- o de polisustituciones en cada caso, en todos los átomos de carbono portadores de hidrógeno. Algunos ejemplos de haloalquilo (haloalquenilo, haloalquinilo) son $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CF_2CF_3$, $-CHF_2CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CF_2CH_3$, $-CHFCH_3$, $-CF_2CF_2CF_3$, $-CF_2CH_2CH_3$, $-CF=CF_2$, $-CCl=CH_2$, $-CBr=CH_2$, $-Cl=CH_2$, $-C\equiv C-CF_3$, $-CHFCH_2CH_3$, $-CHFCH_2CF_3$ etc.

60 A partir de los haloalquilo (haloalquenilo, haloalquinilo) definidos previamente también derivan los términos haloalquileno (haloalquenileno, haloalquinileno). Haloalquileno (haloalquenilo, haloalquinilo), al contrario que haloalquilo, es bivalente y requiere dos compañeros de unión. Formalmente, la segunda valencia se forma mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un haloalquilo.

65 Algunos grupos correspondientes son, por ejemplo, $-CH_2F$ y $-CHF-$, $-CHFCH_2F$ y $-CHFCHF-$ o $>CFCH_2F$ etc.

Las anteriores definiciones también se aplican si los correspondientes grupos halógenos son parte de otro grupo.

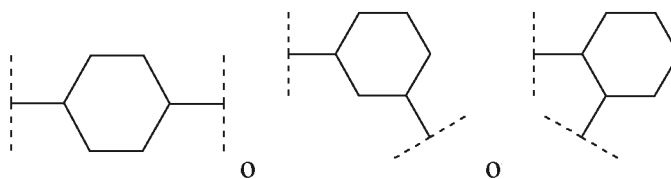
Halógeno se refiere a átomos de flúor, de cloro, de bromo y/o de yodo.

5 Cicloalquilo está formado por los subgrupos de anillos hidrocarbonados monocíclicos, anillos hidrocarbonados bicíclicos y anillos espiro-hidrocarbonados. Los sistemas están saturados. En los anillos hidrocarbonados bicíclicos se unen dos anillos entre sí de forma que tengan al menos dos átomos de carbono juntos. En los anillos espiro-hidrocarbonados un átomo de carbono (espiroátomo) pertenece a los dos anillos conjuntamente. Si un cicloalquilo va a ser sustituido, las sustituciones pueden tener lugar independientemente entre sí, en forma de mono- o de polisustituciones en cada caso, en todos los átomos de carbono portadores de hidrógeno. El propio cicloalquilo puede estar unido en forma de un sustituyente a la molécula a través de cualquier posición adecuada del sistema de anillos.

15 Algunos ejemplos de cicloalquilo son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclo[2.2.0]hexilo, biciclo[3.2.0]heptilo, biciclo[3.2.1]octilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[4.3.0]nonilo (octahidroindenilo), biciclo[4.4.0]decilo (decahidronaftaleno), biciclo[2.2.1]heptilo (norbornilo), biciclo[4.1.0]heptilo (norcaranilo), biciclo-[3.1.1]heptilo (pinanilo), espiro[2.5]octilo, espiro[3.3]heptilo, etc. La anterior definición de cicloalquilo también se aplica si el cicloalquilo es parte de otro grupo, como en cicloalquilamino C_{x-y} o cicloalquiloxi C_{x-y} , por ejemplo.

20 Si la valencia libre de un cicloalquilo está saturada, entonces se obtiene un grupo alicíclico. El término cicloalquilenilo puede derivar por lo tanto del cicloalquilo definido previamente. Cicloalquilenilo, al contrario que cicloalquilo, es bivalente y requiere dos compañeros de unión. Formalmente, la segunda valencia se obtiene mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un cicloalquilo. Algunos grupos correspondientes son, por ejemplo, ciclohexilo y

25



(ciclohexileno).

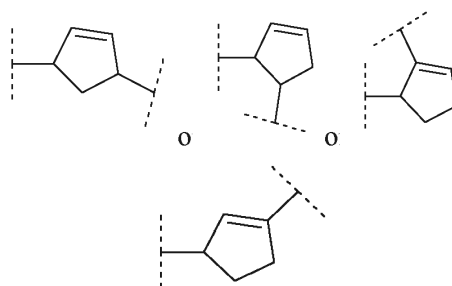
30 La anterior definición de cicloalquilenilo también se aplica si cicloalquilenilo es parte de otro grupo, como en HO-cicloalquilenamino C_{x-y} o H_2N -cicloalquileniloxi C_{x-y} , por ejemplo.

35 Cicloalquilenilo también está formado por los subgrupos de anillos hidrocarbonados monocíclicos, anillos hidrocarbonados bicíclicos y anillos espiro-hidrocarbonados. Los sistemas están insaturados, es decir, existe al menos un doble enlace C-C, pero no un sistema aromático. Si en un cicloalquilo como se ha definido anteriormente en el presente documento dos átomos de hidrógeno en átomos de carbono cíclicos adyacentes son eliminados formalmente y las valencias libres son saturadas para formar un segundo enlace, se obtiene el correspondiente cicloalquilenilo. Si un cicloalquilenilo va a ser sustituido, las sustituciones pueden tener lugar independientemente entre sí, en forma de mono- o de polisustituciones en cada caso, en todos los átomos de carbono portadores de hidrógeno. El propio cicloalquilenilo puede estar unido en forma de un sustituyente a la molécula a través de cualquier posición adecuada del sistema de anillos.

40 Algunos ejemplos de cicloalquilenilo son cicloprop-1-enilo, cicloprop-2-enilo, ciclobut-1-enilo, ciclobut-2-enilo, ciclopent-1-enilo, ciclopent-2-enilo, ciclopent-3-enilo, ciclohex-1-enilo, ciclohex-2-enilo, ciclohex-3-enilo, ciclohept-1-enilo, ciclohept-2-enilo, ciclohept-3-enilo, ciclohept-4-enilo, ciclobuta-1,3-dienilo, ciclopenta-1,4-dienilo, ciclopenta-1,3-dienilo, ciclopenta-2,4-dienilo, ciclohexa-1,3-dienilo, ciclohexa-1,5-dienilo, ciclohexa-2,4-dienilo, ciclohexa-1,4-dienilo, ciclohexa-2,5-dienilo, biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dienilo (norborna-2,5-dienilo), biciclo[2.2.1]hept-2-enilo (norbornenilo), espiro[4.5]dec-2-eno, etc.

50 La anterior definición de cicloalquilenilo también se aplica cuando el cicloalquilenilo es parte de otro grupo, como en cicloalquilenilamino C_{x-y} o cicloalquileniloxi C_{x-y} , por ejemplo. Si la valencia libre de un cicloalquilenilo está saturada, entonces se obtiene un grupo alicíclico insaturado.

55 El término cicloalquilenilo puede derivar por lo tanto del previamente definido cicloalquilenilo. Cicloalquilenilo, al contrario que cicloalquilenilo, es bivalente y requiere dos compañeros de unión. Formalmente, la segunda valencia se obtiene mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un cicloalquilenilo. Algunos grupos correspondientes son, por ejemplo, ciclopentenilo y



(ciclopentenileno) etc.

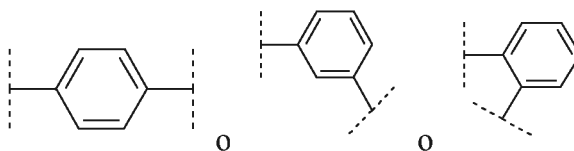
5 La anterior definición de cicloalquenileno también se aplica cuando el cicloalquenileno es parte de otro grupo, como en HO-cicloalquenilnamino C_{x-y} o H_2N -cicloalquenilenoxi C_{x-y} , por ejemplo.

10 Arilo representa un grupo mono-, bi- o tricíclico con al menos un carbociclo aromático. Preferiblemente representa un grupo monocíclico con seis átomos de carbono (fenilo) o un grupo bicíclico con nueve o diez átomos de carbono (dos anillos de seis miembros o un anillo de seis miembros con un anillo de cinco miembros), en el que el segundo anillo también puede ser aromático, sin embargo, también puede estar saturado o parcialmente saturado. Si el arilo va a ser sustituido, las sustituciones pueden tener lugar independientemente entre sí, en forma de mono- o de polisustituciones en cada caso, en todos los átomos de carbono portadores de hidrógeno. El propio arilo puede estar unido en forma de un sustituyente a la molécula a través de cualquier posición adecuada del sistema de anillos.

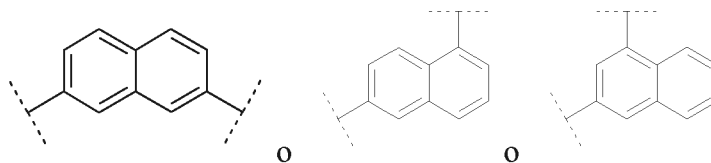
15 Algunos ejemplos de arilo son fenilo, naftilo, indanilo (2,3-dihidroindenilo), indenilo, antraceno, fenantrenilo, tetrahidronaftilo (1,2,3,4-tetrahidronaftilo, tetralinilo), dihidronaftilo (1,2-dihidronaftilo), fluorenilo, etc.

20 La anterior definición de arilo también se aplica cuando el arilo es parte de otro grupo como en arilamino o ariloxi, por ejemplo.

25 Si la valencia libre de un arilo está saturada, entonces se obtiene un grupo aromático. El término arileno también puede derivar del previamente definido arilo. Arileno, al contrario que arilo, es bivalente y requiere dos compañeros de unión. Formalmente, la segunda valencia se obtiene mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un arilo. Algunos grupos correspondientes son, por ejemplo, fenilo y



(*o*, *m*, *p*-fenileno), naftilo y



30 etc.

35 La anterior definición de arileno también se aplica cuando el arileno es parte de otro grupo como en HO-arilenoamino o H_2N -arilenoxi por ejemplo.

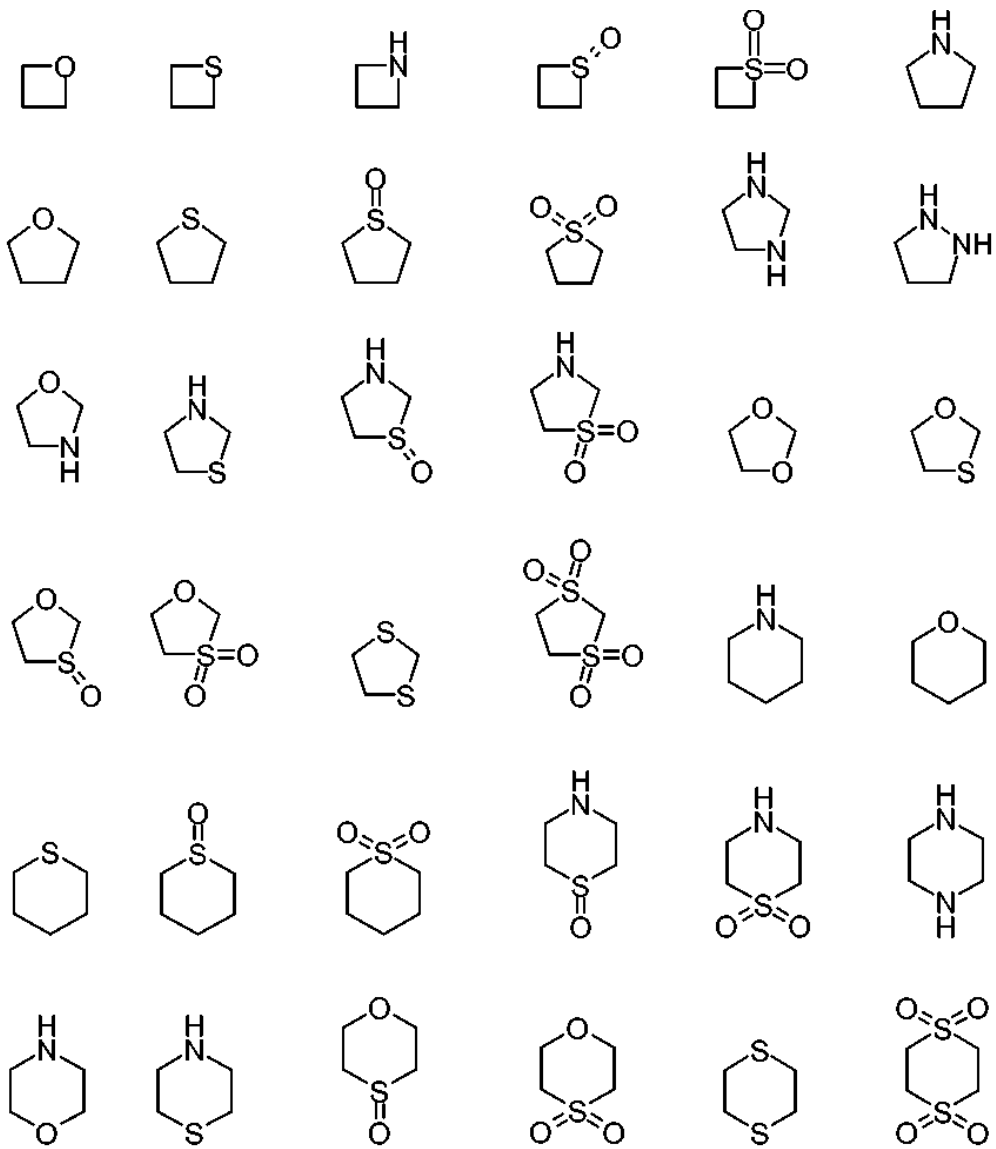
40 Heterociclilo representa sistemas anulares, que derivan de los previamente definidos cicloalquilo, cicloalquenilo y arilo mediante la sustitución de uno o más de los grupos $-CH_2-$ independientemente entre sí en los anillos hidrocarbonados por parte de los grupos $-O-$, $-S-$ o $-NH-$, o mediante la sustitución de uno o más de los grupos $=CH-$ por parte del grupo $=N-$, en los que puede haber presente un total de no más de cinco heteroátomos, puede haber presente al menos un átomo de carbono entre dos átomos de oxígeno y entre dos átomos de azufre o entre un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y el anillo como un todo debe tener estabilidad química. Los heteroátomos pueden estar presentes opcionalmente en todos los posibles estados de oxidación (azufre \rightarrow sulfoxido $-SO$, sulfona $-SO_2-$; nitrógeno \rightarrow N-óxido).

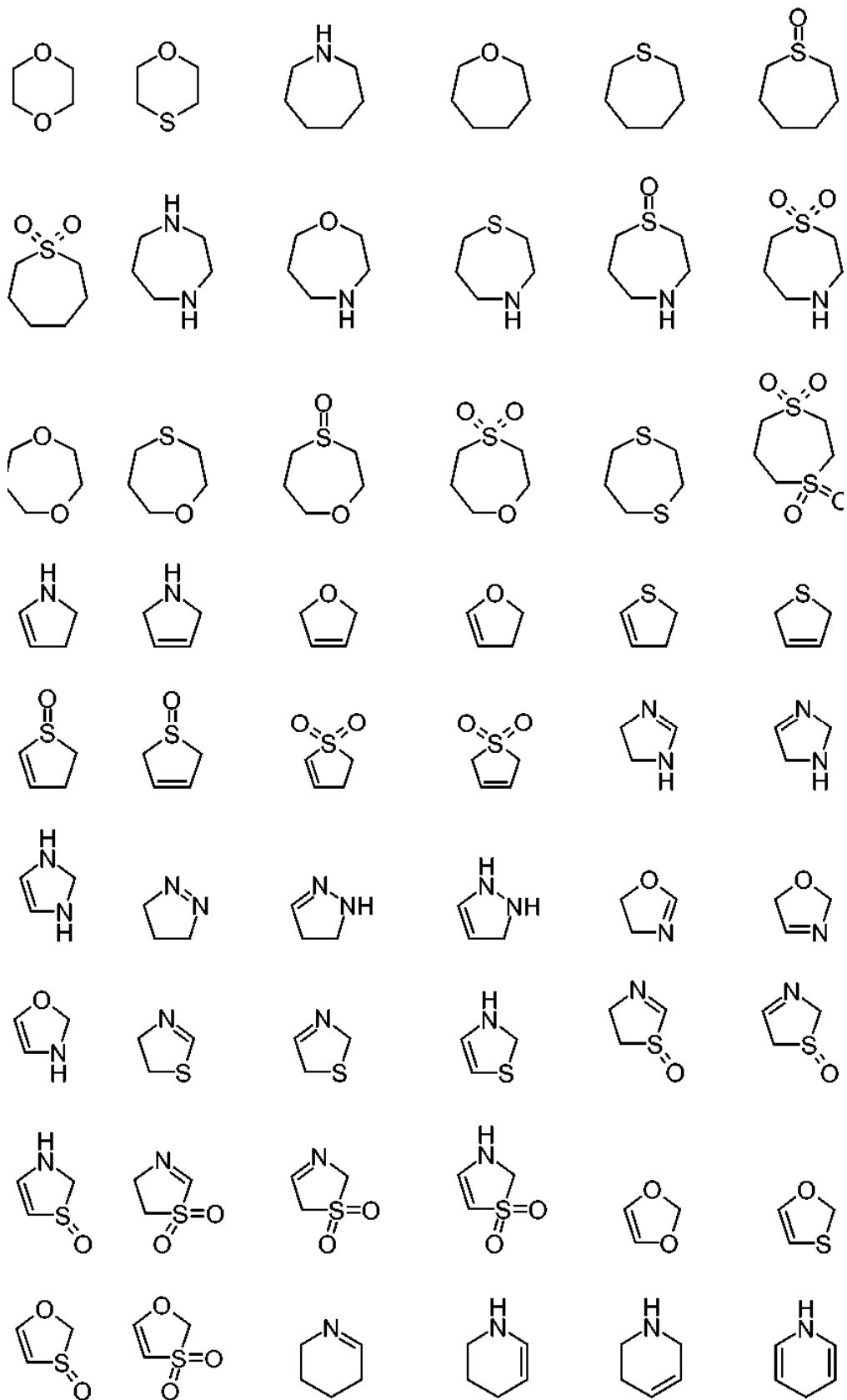
Como resultado directo de la derivación de cicloalquilo, cicloalqueno y arilo es que heterociclilo está formado por los subgrupos heteroanillos monocíclicos, heteroanillos bicíclicos, heteroanillos tricíclicos y espiro-heteroanillos, que pueden estar presentes en una forma saturada o insaturada. Saturado e insaturado, no aromático, heterociclilo también se define como heterocicloalquilo. Por insaturado se entiende que hay al menos un doble enlace en el sistema anular en cuestión, pero no se forma un sistema heteroaromático. En los heteroanillos bicíclicos hay dos anillos unidos entre sí, de forma que tienen al menos dos (hetero)átomos en común. En los espiro-heteroanillos un átomo de carbono (espiroátomo) pertenece a dos anillos conjuntamente. Si un heterociclilo está sustituido, las sustituciones pueden tener lugar independientemente entre sí, en forma de mono- o de polisustituciones en cada caso, en todos los átomos de nitrógeno y/o de carbono portadores de hidrógeno. El propio heterociclilo puede estar unido en forma de un sustituyente a la molécula a través de cualquier posición adecuada del sistema de anillos.

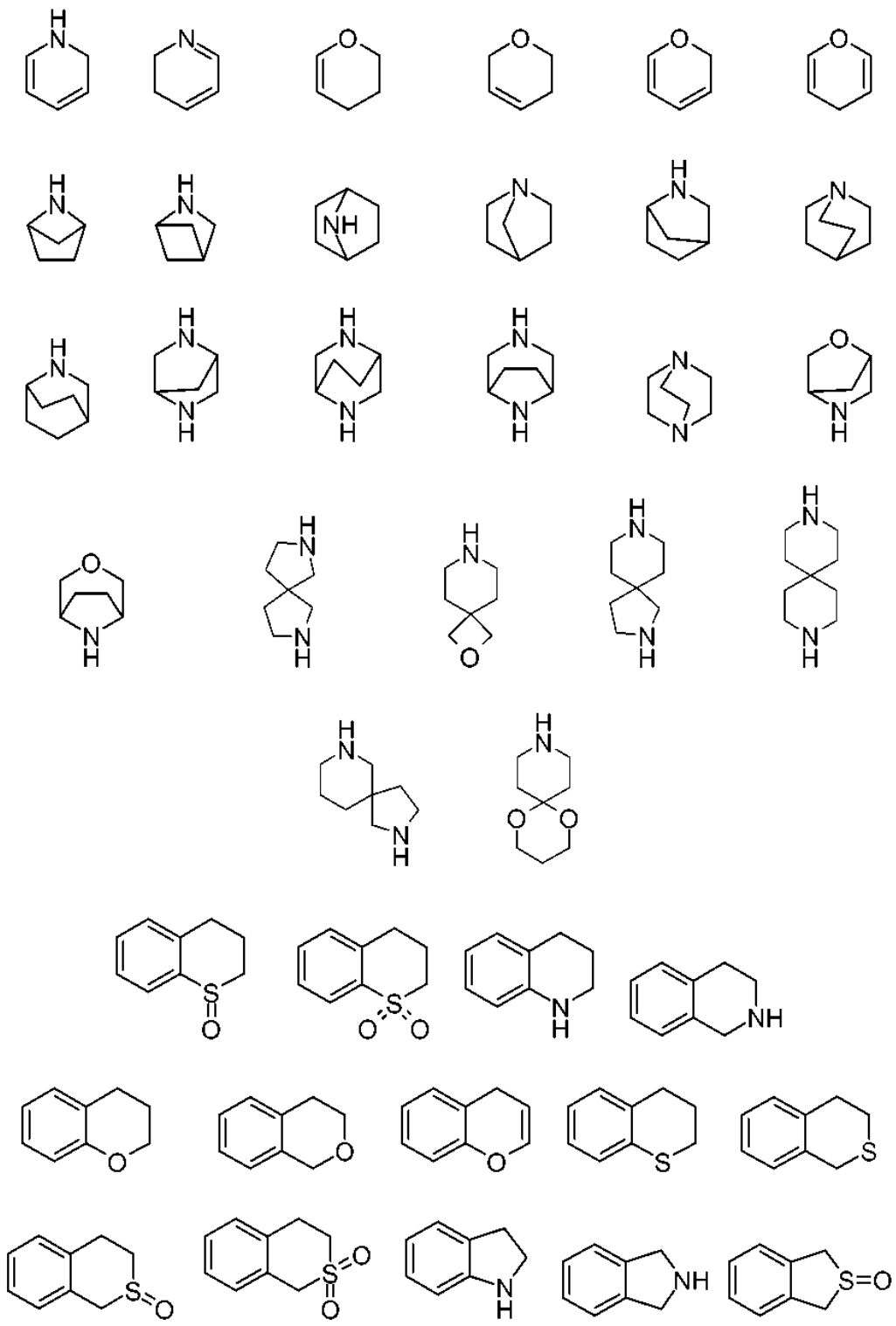
Cuando el heterociclilo tiene un átomo de nitrógeno, la posición preferida para unir el sustituyente heterociclilo a la molécula es el átomo de nitrógeno.

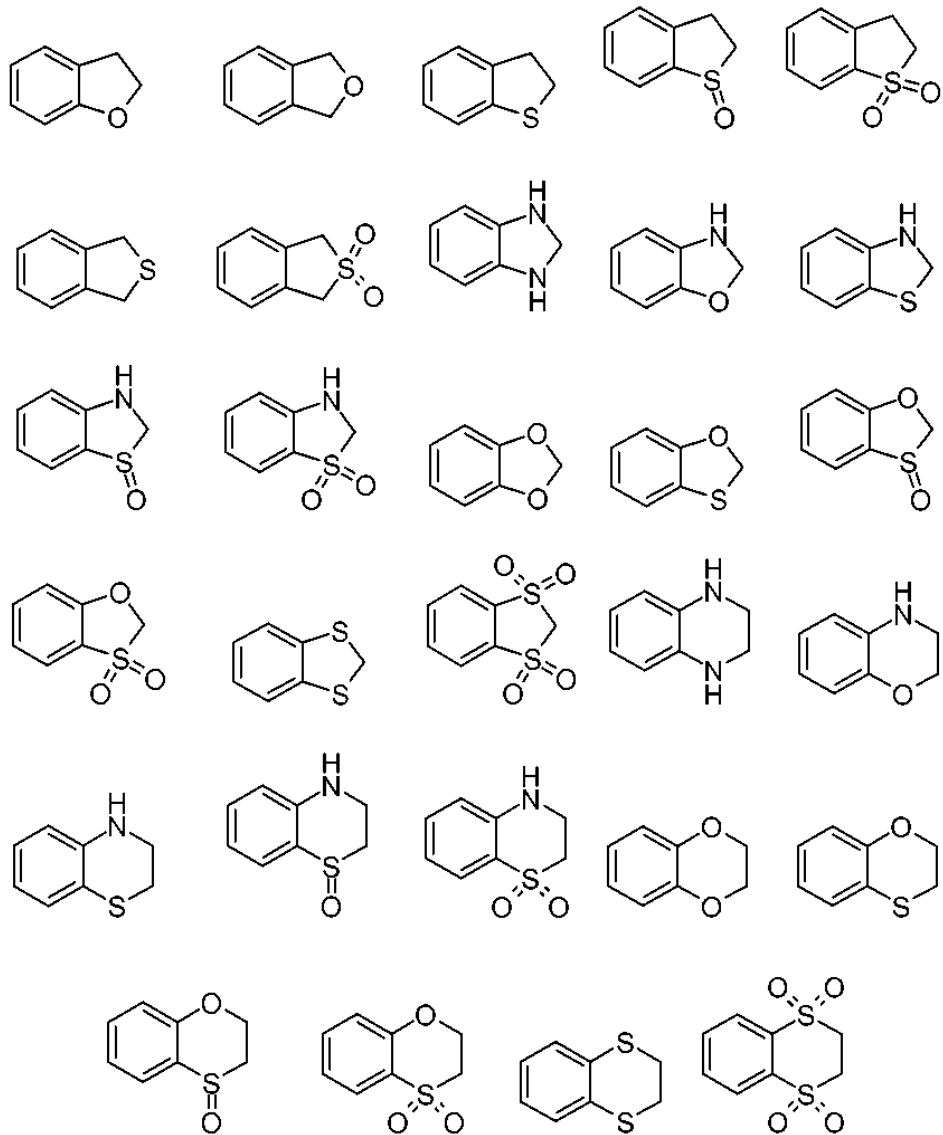
Algunos ejemplos de heterociclilo son tetrahidrofurilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, tiazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxiranilo, aziridinilo, azetidino, 1,4-dioxanilo, azepanilo, diazepanilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, homomorfolinilo, homopiperidinilo, homopiperazinilo, homotiomorfolinilo, tiomorfolinil-S-óxido, tiomorfolinil-S,S-dióxido, 1,3-dioxolanilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, [1.4]-oxazepanilo, tetrahidrotienilo, homotiomorfolinil-S,S-dióxido, oxazolidinonilo, dihidropirazolilo, dihidropirrolilo, dihidropirazinilo, dihidropiridilo, dihidro-pirimidinilo, dihidrofurilo, dihidropiranilo, tetrahidrotienil-S-óxido, tetrahidrotienil-S,S-dióxido, homotiomorfolinil-S-óxido, 2,3-dihidroazet, 2H-pirrolilo, 4H-piranilo, 1,4-dihidropiridinilo, 8-azabicyclo[3.2.1]octilo, 8-azabicyclo[5.1.0]octilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptilo, 8-oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]octilo, 3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]octilo, 2,5-diaza-bicyclo-[2.2.1]heptilo, 1-aza-bicyclo[2.2.2]octilo, 3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]octilo, 3,9-diaza-bicyclo[4.2.1]nonilo, 2,6-diaza-bicyclo[3.2.2]nonilo, 1,4-dioxa-espiro[4.5]-decilo, 1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decilo, 2,6-diaza-espiro[3.3]heptilo, 2,7-diaza-espiro[4.4]nonilo, 2,6-diaza-espiro[3.4]octilo, 3,9-diaza-espiro[5.5]undecilo, 2,8-diaza-espiro[4.5]decilo, etc.

Algunos ejemplos adicionales son las estructuras ilustradas a continuación, que pueden estar unidas a través de cualquier átomo portador de hidrógeno (intercambiadas por hidrógeno):









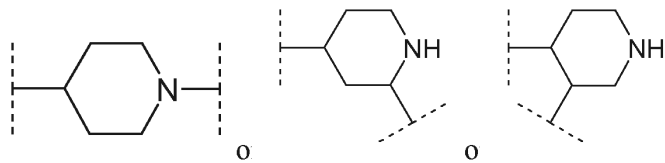
La anterior definición de heterociclilo también se aplica si el heterociclilo es parte de otro grupo como en heterocicilamino o heterociciloxi, por ejemplo.

5

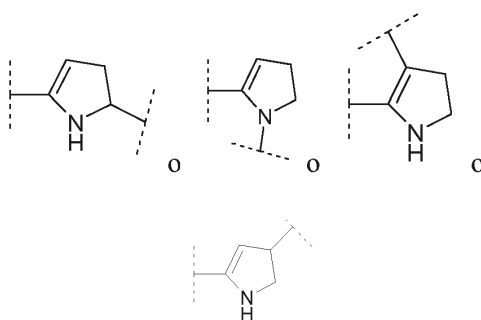
Si la valencia libre de un heterociclilo está saturada, entonces se obtiene un grupo heterocíclico.

El término heterocicileno también deriva del previamente definido heterociclilo. Heterocicileno, al contrario que heterociclilo, es bivalente y requiere dos compañeros de unión. Formalmente, la segunda valencia se obtiene mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un heterociclilo. Algunos grupos correspondientes son, por ejemplo piperidinilo y

10



2,3-dihidro-1H-pirrolilo y



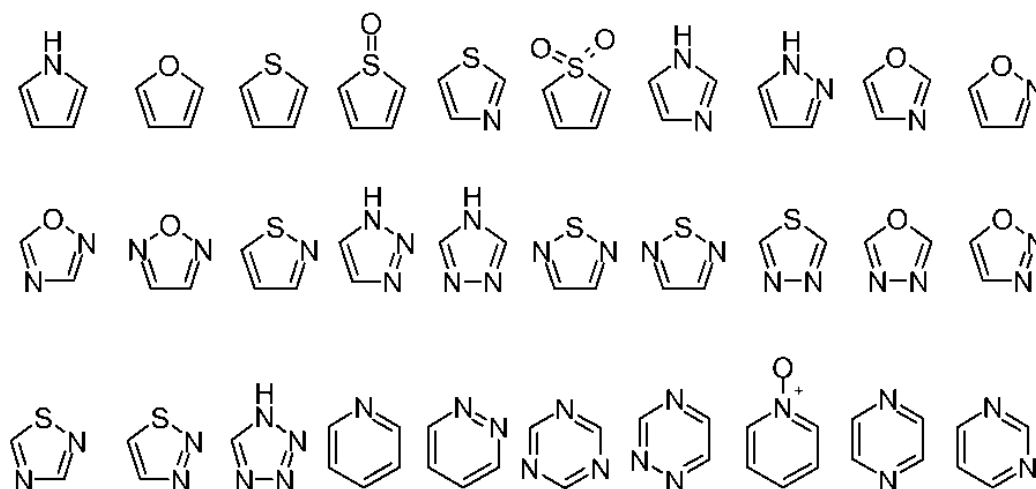
etc.

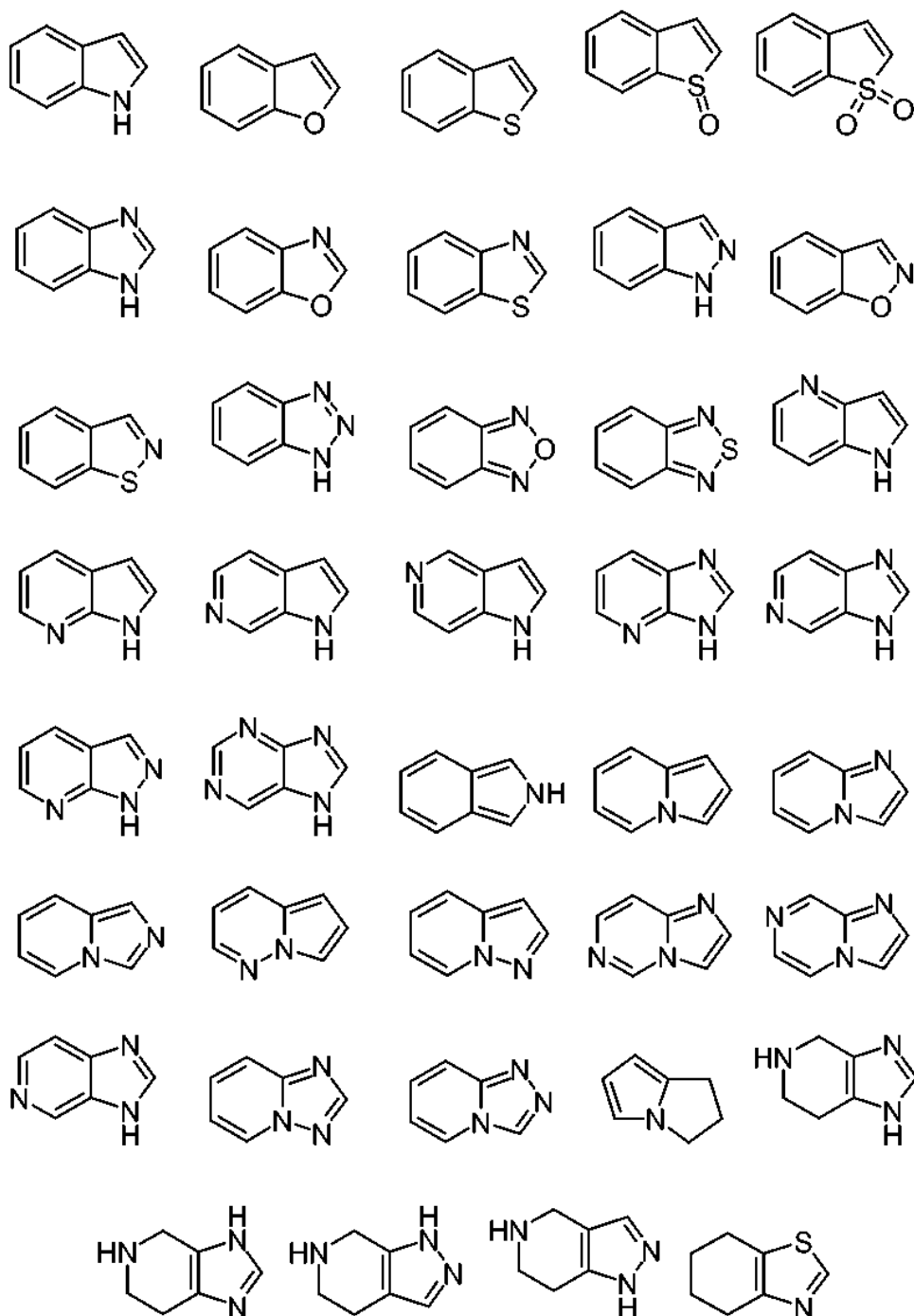
- 5 La anterior definición de heterociclileno también se aplica si el heterociclileno es parte de otro grupo como en HO-heterociclilenamino o H₂N-heterociclilenoxi, por ejemplo.

10 Heteroarilo representa anillos heteroaromáticos monocíclicos o anillos policíclicos con al menos un anillo heteroaromático, que en comparación con el correspondiente arilo o cicloalquilo (cicloalquenilo) contienen en lugar de uno o más átomos de carbono, uno o más heteroátomos idénticos o diferentes, seleccionados independientemente entre sí entre nitrógeno, azufre y oxígeno, en los que el grupo resultante debe ser químicamente estable. El prerequisite para la presencia de un heteroarilo es un heteroátomo y un sistema heteroaromático. Si un heteroarilo va a ser sustituido, las sustituciones pueden tener lugar independientemente entre sí, en forma de mono- o de polisustituciones en cada caso, en todos los átomos de carbono y/o de nitrógeno portadores de hidrógeno. El propio heteroarilo puede estar unido en forma de un sustituyente a la molécula a través de cualquier posición adecuada del sistema anular, tanto carbono como nitrógeno.

20 Algunos ejemplos de heteroarilo son furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, piridil-*N*-óxido, pirrolil-*N*-óxido, pirimidinil-*N*-óxido, piridazinil-*N*-óxido, pirazinil-*N*-óxido, imidazolil-*N*-óxido, isoxazolil-*N*-óxido, oxazolil-*N*-óxido, tiazolil-*N*-óxido, oxadiazolil-*N*-óxido, tiadiazolil-*N*-óxido, triazolil-*N*-óxido, tetrazolil-*N*-óxido, indolilo, isoindolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, bencimidazolilo, indazolilo, isoquinolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, benzotriazinilo, indolizínilo, oxazolopiridilo, imidazopiridilo, naftiridinilo, benzoxazolilo, piridopiridilo, purínilo, pteridinilo, benzotiazolilo, imidazopiridilo, imidazotiazolilo, quinolinil-*N*-óxido, indolil-*N*-óxido, isoquinolil-*N*-óxido, quinazolinil-*N*-óxido, quinoxalinil-*N*-óxido, ftalazinil-*N*-óxido, indolizínil-*N*-óxido, indazolil-*N*-óxido, benzotiazolil-*N*-óxido, bencimidazolil-*N*-óxido, etc.

30 Algunos ejemplos adicionales son las estructuras ilustradas a continuación, que pueden estar unidas a través de un átomo portador de hidrógeno (intercambiadas por hidrógeno):





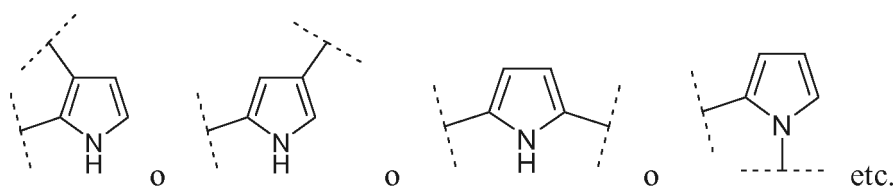
La anterior definición de heteroarilo también se aplica cuando el heteroarilo es parte de otro grupo como en heteroarilamino o heteroariloxi, por ejemplo.

5

Si la valencia libre de un heteroarilo está saturada, se obtiene un grupo heteroaromático.

El término heteroarileno puede derivar por lo tanto del previamente definido heteroarilo. Heteroarileno, al contrario que heteroarilo, es bivalente y requiere los compañeros de unión. Formalmente, la segunda valencia se obtiene mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un heteroarilo. Algunos grupos correspondientes son, por ejemplo pirrolilo y

10



La anterior definición de heteroarileno también se aplica cuando el heteroarileno es parte de otro grupo como en HO-heteroarilenoamino o H₂N-heteroarileno, por ejemplo.

Los grupos bivalentes mencionados anteriormente (alquileo, alqueniilo, alquinileo, etc.) también pueden ser parte de grupos compuestos (por ejemplo, H₂N-alquileo C₁₋₄- o HO-alquileo C₁₋₄-). En este caso, una de las valencias está saturada por el grupo unido (aquí: -NH₂, -OH), de forma que un grupo compuesto de este tipo, escrito de esta forma, sólo es un sustituyente monovalente sobre todos.

Por sustituido se entiende que un átomo de hidrógeno que está unido directamente al átomo en consideración, es sustituido por otro átomo u otro grupo de átomos (sustituyente). Dependiendo de las condiciones de partida (número de átomos de hidrógeno) puede tener lugar una mono- o una polisustitución en un átomo. La sustitución con un sustituyente en particular sólo es posible si las valencias permitidas del sustituyente y del átomo que va a ser sustituido se corresponden entre sí, y si la sustitución da lugar a un compuesto estable (es decir, a un compuesto que no se convierte de forma espontánea, por ejemplo, mediante una reordenación, una ciclación o una eliminación).

Los sustituyentes bivalentes tales como =S, =NR, =NOR, =NNRR, =NN(R)C(O)NRR, =N₂ o similares, únicamente pueden estar sustituidos en los átomos de carbono, en los que el sustituyente bivalente =O también puede ser sustituyente en azufre. Generalmente, la sustitución puede llevarse a cabo con un sustituyente bivalente únicamente en los sistemas anulares, y requiere la sustitución de dos átomos de hidrógeno geminales, es decir, unos átomos de hidrógeno que están unidos al mismo átomo de carbono que está saturado antes de la sustitución. Por lo tanto, la sustitución con un sustituyente bivalente únicamente es posible en el grupo -CH₂- o en los átomos de azufre de un sistema anular.

Estereoquímica / Solvatos / Hidratos: salvo que se establezca de otro modo, una fórmula estructural proporcionada en la descripción o en las reivindicaciones, o un nombre químico, se refiere al propio compuesto correspondiente, pero también incluye los tautómeros, los estereoisómeros, los isómeros ópticos y geométricos (por ejemplo, los enantiómeros, los diastereómeros, los isómeros *E/Z*, etc.), los racematos, las mezclas de enantiómeros separados en cualquier combinación deseada, las mezclas de diastereómeros, las mezclas de las formas mencionadas anteriormente en el presente documento (si dicha forma existe), así como las sales, particularmente las sales farmacéuticamente aceptables, de los mismos. Los compuestos y las sales según la invención pueden estar presentes en una forma solvatada (por ejemplo, con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como, por ejemplo, agua, etanol etc.) o en una forma no solvatada. Generalmente, para los fines de la presente invención, las formas solvatadas, por ejemplo, los hidratos, deben contemplarse con el mismo valor que las formas no solvatadas.

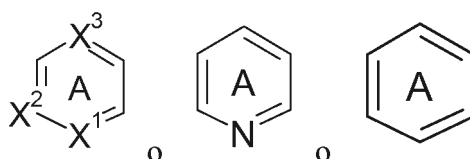
Sales: el término "farmacéuticamente aceptable" se usa en el presente documento para indicar compuestos, materiales, composiciones y/o formulaciones que son adecuados, según la opinión médica reconocida de forma general, para su uso junto con el tejido humano y/o animal, y que no tienen ni provocan ninguna excesiva toxicidad, irritación o respuesta inmunitaria, ni dan lugar a otros problemas o complicaciones, es decir, se corresponden globalmente con una proporción de riesgo/beneficio aceptable.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a los derivados de los compuestos químicos divulgados en los que el compuesto parental es modificado mediante la adición de ácido o de una base. Algunos ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen (sin que se restrinjan a las mismas) sales de ácidos minerales u orgánicos en relación con grupos funcionales básicos tales como, por ejemplo, aminas, sales de metales alcalinos u orgánicos de grupos funcionales ácidos tales como, por ejemplo ácidos carboxílicos, etc. Estas sales incluyen, en particular, acetato, ascorbato, bencensulfonato, benzoato, besilato, bicarbonato, bitartrato, bromuro/bromhidrato, edetato de Ca/edetato, camsilato, carbonato, cloruro/clorhidrato, citrato, edisilato, etandisulfonato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolato, glicolilarsnilato, hexilresorcinato, hidrabamina, hidroximaleato, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, metansulfonato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, oxalato, pamoato, pantotenato, fenilacetato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, propionato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfamida, sulfato, tanato, tartrato, teoclato, toluensulfonato, trietyoduro, amonio, benzatina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina y procaína. Otras sales farmacéuticamente aceptables pueden formarse con cationes de metales tales como aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio, cinc, etc. (cotéjese también Pharmaceutical salts, Birge, S. M. et al., J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19).

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden prepararse partiendo del compuesto parental que porta una funcionalidad básica o ácida, mediante los métodos químicos convencionales. Generalmente, dichas sales pueden ser sintetizadas haciendo reaccionar la forma libre del ácido o de la base de estos compuestos con una cantidad suficiente de la correspondiente base o ácido en agua o en un disolvente orgánico tal como, por ejemplo, éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, acetonitrilo (o mezclas de los mismos).

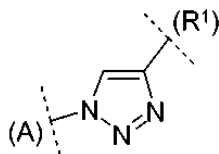
Las sales de los ácidos distintas a las mencionadas anteriormente, que son útiles, por ejemplo, para la purificación o el aislamiento de los compuestos de las mezclas de reacción (por ejemplo, trifluoroacetatos), también deben ser contempladas como parte de la invención.

En una representación tal como, por ejemplo



la letra A tiene la función de una designación del anillo con objeto de hacer más fácil, por ejemplo, indicar la unión del anillo en cuestión a otros anillos.

Para los grupos bivalentes en los que es crucial determinar a qué grupos adyacentes se unen y con qué valencia, los correspondientes compañeros de unión están indicados entre paréntesis, cuando sea necesario, con fines de clarificación, como en las siguientes representaciones:



o (R^2) -C(O)NH- o (R^2) -NHC(O)-;

Los grupos o los sustituyentes se seleccionan frecuentemente entre diversos grupos/sustituyentes alternativos con la correspondiente indicación del grupo (por ejemplo, R^a , R^b , etc.). Si dicho grupo se usa de forma repetida para definir un compuesto según la invención en diferentes partes de la molécula, siempre debe tenerse en mente que los diversos usos deben ser contemplados como totalmente independientes entre sí.

Por una cantidad terapéuticamente eficaz para el propósito de esta invención se entiende una cantidad de sustancia que es capaz de obviar los síntomas de la enfermedad o de prevenir o de aliviar estos síntomas, o de prolongar la supervivencia de un paciente tratado.

Lista de abreviaturas

ACN, CH ₃ CN	Acetonitrilo
Boc	Terc. Butoxi carbonilo
DCM	Diclorometano
DIPEA	Diisopropiletil amina
DMAP	Dimetil-piridin-4-il-amina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético
EtOAc o EA	Acetato de etilo
FCS	Suero bovino fetal
h	Hora(s)
HATU	Hexafluorofosfato de N-[(dimetilamino)-(1H-1,2,3-triazolo[4,5-6]piridin-1-il)-metilen]-N-metilmetan-aminio N-óxido
HPLC	Cromatografía de líquidos de alta resolución
KOAc	Acetato de potasio

LiHMDS	Hexametil disilazida de litio
M	Molar
Min	Minuto(s)
ml	Mililitro
EM	Espectrometría de masas
N	Normal
RMN	Espectroscopía de resonancia nuclear
PE	Éter de petróleo
PPh ₃	Trifenilfosfina
DIBAL	Hidruro de diisobutilaluminio
RP	Fase inversa
Rpm	Rondas por minuto
TA o ta	Temperatura ambiente
STAB	Triacetoxiborhidruro de sodio
TBME	Terc. butil metil éter
TEA	Trietilamina
terc	Terciario/a
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
tR	Tiempo de retención [min]
TRIS	Tris(hidroximetil)aminometano
% en peso	Porcentaje en peso
sat.	Saturado/a
Ar	Aromático/a

Otras características y ventajas de la presente invención serán evidentes a partir de los siguientes Ejemplos más detallados, que ilustran de forma ejemplar los principios de la invención sin restringir su ámbito.

5 General

Salvo que se establezca de otro modo, todas las reacciones se llevan a cabo en un aparato obtenible comercialmente usando métodos que son usados de forma habitual en los laboratorios químicos. Los materiales de partida que son sensibles al aire y/o a la humedad son almacenados bajo un gas protector, y las correspondientes reacciones y manipulaciones con los mismos se llevan a cabo bajo un gas protector (nitrógeno o argón).

Los compuestos se nombran según las normas de Beilstein usando el programa informático Autonom (Beilstein). Si un compuesto va ser representado tanto mediante una fórmula estructural como por su nomenclatura, en caso de conflicto es decisiva la fórmula estructural.

15 Cromatografía

La cromatografía en capa fina se lleva a cabo en placas de TLC ya preparadas de gel de sílice 60 en vidrio (con un indicador de fluorescencia F-254) fabricadas por Merck.

La cromatografía a alta presión preparativa (HPLC) de los compuestos de los ejemplos según la invención se realiza con columnas fabricadas por Waters (nombres: Sunfire C18 OBD, 10 µm, de 30 x 100 mm Part. nº 186003971; X-Bridge C18 OBD, 10 µm, de 30 x 100 mm Part. nº 186003930). Los compuestos son eluidos usando diferentes gradientes de H₂O/ACN, en los que se añade HCOOH al 0,2 % al agua (condiciones ácidas). Para la cromatografía en condiciones básicas, el agua se basifica según la siguiente receta: 5 ml de una solución de hidrogenocarbonato de amonio (158 g en 1 l de H₂O) y 2 ml de amoniaco al 32 % (ac.) se completan hasta 1 l con H₂O.

La HPLC analítica (monitorización de la reacción) de los compuestos intermedios se realiza con unas columnas fabricadas por Waters y Phenomenex. El equipo analítico también está provisto con un detector de masas en cada caso.

ES 2 641 465 T3

HPLC con espectroscopía de masas/espectrometría UV

Los tiempos de retención/EM-ESI⁺ para la caracterización de los compuestos de los ejemplos según la invención se producen usando un aparato de HPLC-EM (cromatografía de líquidos de alta resolución con detector de masas) fabricado por Agilent. A los compuestos que eluyen en el pico de inyección se les adjudica el tiempo de retención $t_{Ret} = 0$.

HPLC-preparativa de los métodos

10 *HPLC prep. 1*

HPLC: bombas 333 y 334
Columna: Waters X-Bridge C18 OBD, 10 μ m, de 30 x 100 mm, Part. n° 186003930
Disolvente: A: NH₄HCO₃ 10 mM en H₂O; B: acetonitrilo (de calidad HPLC)

15 Detección: UV/Vis-155

Flujo: 50 ml/min

Gradiente: 0,00 - 1,50 min: 1,5 % de B
1,50 - 7,50 min: variable
7,50 - 9,00 min: 100 % de B

20 *HPLC prep. 2*

HPLC: bombas 333 y 334
Columna: Waters Sunfire C18 OBD, 10 μ m, Part. n° 186003971
Disolvente: A: H₂O + 0,2 % de HCOOH; B: acetonitrilo (de calidad HPLC) + 0,2 % de HCOOH

25 Detección: UV/Vis-155

Flujo: 50 ml/min

Gradiente: 0,00 - 1,50 min: 1,5 % de B
1,50 - 7,50 min: variable
7,50 - 9,00 min: 100 % de B

30 HPLC-analítica de los métodos

LCMSBAS1

35 HPLC: Agilent 1100 Series
EM: Agilent CL / EMD SL
Columna: Phenomenex Mercury Gemini C18, 3 μ m, de 2 x 20 mm, Part. n° 00M-4439-B0-CE

Disolvente: A: NH₄HCO₃ 5 mM / NH₃ 20 mM en H₂O; B: acetonitrilo (de calidad HPLC)

Detección: EM: modo positivo y negativo

40 Intervalo de masas: 1 20 - 900 m/z

Flujo: 1,00 ml/min

Temperatura de la columna: 40 °C

Gradiente: 0,00 - 2,50 min: 5 % → 95 % de B

2,50 - 2,80 min: 95 % de B

2,81 - 3,10 min: 95 % → 5 % de B

45 *FECB5*

HPLC: Agilent 1100/1200 Series

EM: Agilent LC/MSD SL

50 Columna: Waters X-Bridge C18 OBD, 5 μ m, de 2,1 x 50 mm

Disolvente: A: NH₄HCO₃ 5 mM / NH₃ 19 mM en H₂O; B: acetonitrilo (de calidad HPLC)

Detección: EM: modo positivo y negativo

Intervalo de masas: 105 - 1200 m/z

Flujo: 1,20 ml/min

55 Temperatura de la columna: 35 °C

Gradiente: 0,00 - 1,25 min: 5 % → 95 % de B

1,25 - 2,00 min: 95 % de B

2,00-2,01 min: 95 % → 5 % de B

60 *FECBM3ESI*

HPLC: Agilent 1100/1200 Series

EM: Agilent LC/MSD SL

65 Columna: Waters X-Bridge C18 OBD, 5 μ m, de 2,1 x 50 mm

Disolvente: A: NH₄HCO₃ 5 mM / NH₃ 19 mM en H₂O; B: acetonitrilo (de calidad HPLC)

Detección: EM: ESI multimodal modo positivo y negativo

ES 2 641 465 T3

	Intervalo de masas:	105 - 1200 m/z
	Flujo:	1,20 ml/min
	Temperatura de la columna:	35 °C
5	Gradiente:	0,00 - 1,25 min: 5 % → 100 % de B
		1,25 - 2,00 min: 100 % de B
		2,00 - 2,01 min: 100 % → 5 % de B

VAB

10	HPLC:	Agilent 1100/1200 Series
	EM:	Agilent CL / EMD SL
	Columna:	Waters X-Bridge BEH C18, 2,5 µm, de 2,1 x 30 mm XP
	Disolvente:	A: NH ₄ HCO ₃ 5 mM / NH ₃ 19 mM en H ₂ O; B: acetonitrilo (de calidad HPLC)
	Detección:	EM: modo positivo y negativo
15	Intervalo de masas:	100 - 1200 m/z
	Flujo:	1,40 ml/min
	Temperatura de la columna:	45 °C
	Gradiente:	0,00 - 1,00 min: 5 % → 100 % de B
		1,00 - 1,37 min: 100 % de B
20		1,37 - 1,40 min: 100 % → 5 % de B

FA-8

25	HPLC-EM:	Waters - Alliance 2996
	Columna:	Symmetryshield C18, 5 µm, de 4,6 x 250 mm
	Disolvente:	A: H ₂ O + TFA al 0,1 %; B: acetonitrilo (de calidad HPLC)
	Detección:	EM: modo positivo y negativo
	Intervalo de masas:	100 - 1200 m/z
	Flujo:	1,00 ml/min
30	Temperatura de la columna:	25 °C
	Gradiente:	2,00 - 8,00 min: 20 % → 80 % de B
		8,00 - 19,00 min: 80 % de B
		19,00 - 20,00 min: 80 % → 20 % de B

35 FSUN2

	HPLC:	Agilent 1100/1200 Series
	EM:	Agilent CL / EMD SL
	Columna:	Waters Sunfire C18, 5 µm, de 2,1 x 50 mm
40	Disolvente:	A: H ₂ O + ácido fórmico al 0,2 %; B: acetonitrilo (de calidad HPLC)
	Detección:	EM: modo positivo y negativo
	Intervalo de masas:	105 - 1200 m/z
	Flujo:	1,20 ml/min
	Temperatura de la columna:	35 °C
45	Gradiente:	0,0 min: 5 % de B
		0,0 - 1,50 min: 5 % → 95 % de B
		1,50 - 2,00 min: 95 % de B
		2,00 - 2,01 min: 95 % → 5 % de B

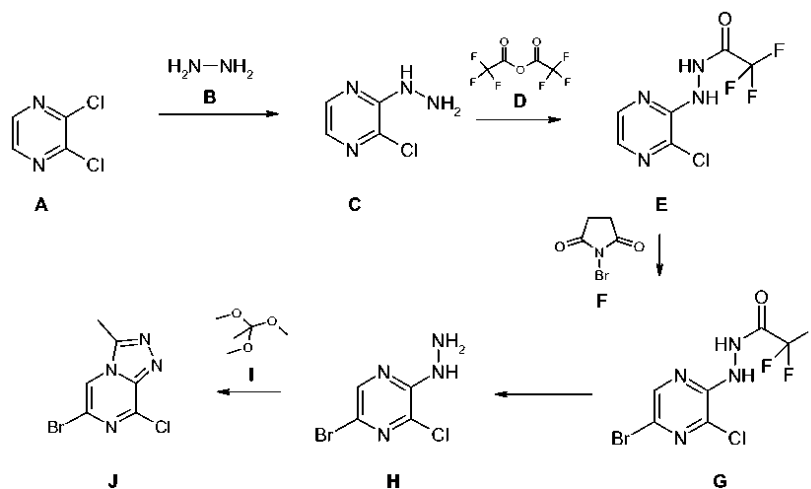
50 Preparación de los compuestos según la invención

Los compuestos según la invención se preparan mediante los métodos de síntesis descritos a continuación en el presente documento, en los que los sustituyentes de fórmula general tienen los significados proporcionados anteriormente en el presente documento. Estos métodos pretenden ser una ilustración de la invención, sin restringir su asunto en cuestión y el ámbito de los compuestos reivindicados a estos ejemplos. Cuando no se describe la preparación de los compuestos de partida, se pueden obtener en el comercio o pueden ser preparados de una forma análoga a los compuestos o métodos conocidos descritos en el presente documento. Las sustancias descritas en la bibliografía se preparan según los métodos de síntesis publicados.

60 Salvo que se especifique de otro modo, los sustituyentes R1 hasta R3 de los siguientes esquemas de reacción son según se definen en la descripción y en las reivindicaciones.

La síntesis del intermedio clave J a partir del material de partida A se ilustra en el Esquema 1.

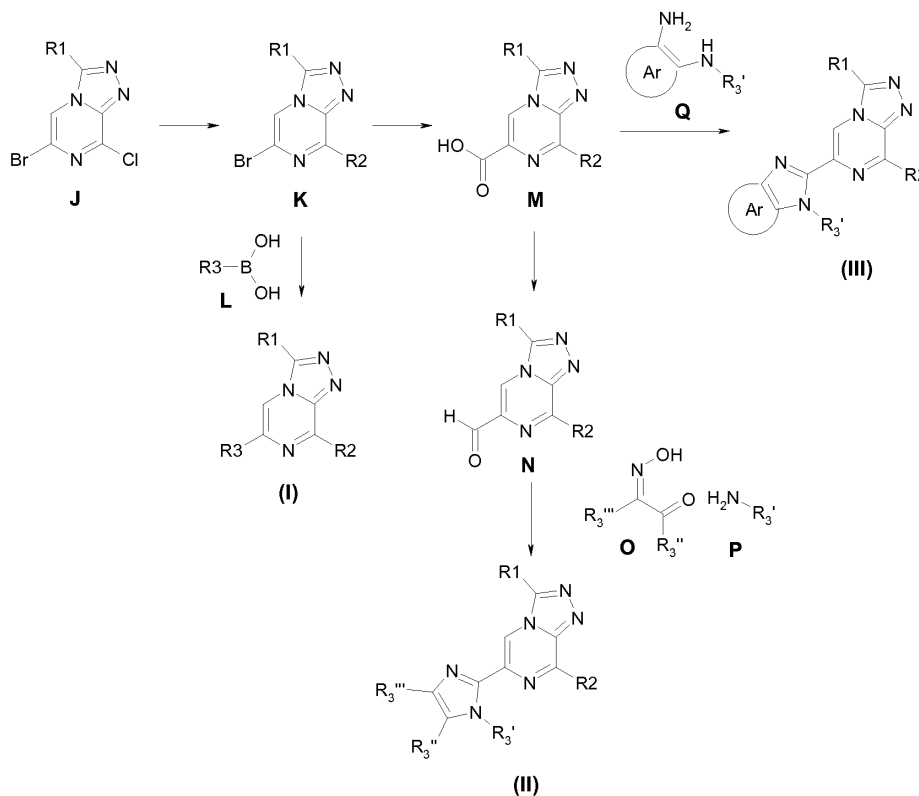
Esquema 1



5 Partiendo de A, puede usarse una reacción de sustitución nucleófila aromática para introducir la hidrazina B, que da lugar a C. El compuesto G puede ser sintetizado aplicando una reacción de amidación con D, seguido de una
10 bromación con F. Después de la escisión de la amida y del anillo cercano con un derivado del ortoéster I, puede obtenerse el intermedio central J.

La síntesis de los compuestos de fórmula I - III a partir del intermedio clave J se ilustra en el Esquema 2.

Esquema 2



15 El residuo R2 puede ser introducido a través de una reacción de sustitución nucleófila aromática usando la correspondiente amina, alcohol, tior o un nucleófilo carbo (por ejemplo, malonato de dietilo) para producir el
20 intermedio K.

Los compuestos finales I se sintetizaron partiendo del intermedio K y aplicando una reacción de Suzuki con los ácidos borónicos L.

5 El intermedio M, que es sintetizado a partir de K usando una reacción de carbonilación catalizada por paladio, es el intermedio central para los compuestos finales II y III. El intermedio M fue condensado con las diaminas aromáticas/heteroaromáticas Q dando como resultado los compuestos finales III.

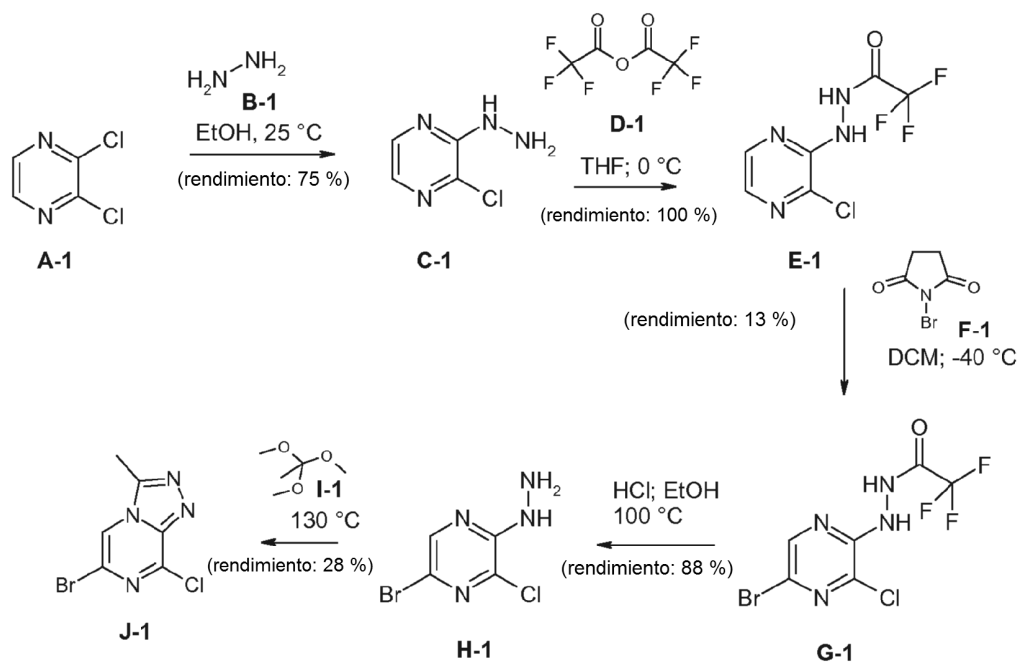
10 La reducción del ácido de M y la reoxidación del correspondiente alcohol dio lugar al intermedio N, que se condensa con la oxima O y la amina P en los compuestos finales II.

Preparación del intermedio J-1

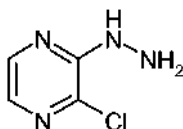
6-bromo-8-cloro-3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina J-1



Esquema de reacción:



20 2-cloro-3-hidrazinilpirazina C-1

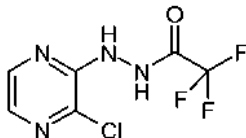


25 Se disuelven la 2,3-dicloropirazina A-1 (15 g; 100,68 mmol) e hidrato de hidrazina al 65 % (15,509 ml; 201,37 mmol) en 45 ml de etanol y se agitan durante 1 h a 80 °C. Mientras se enfría se forma un precipitado. Se suspende con una pequeña cantidad de agua y se elimina mediante una filtración. Se lava con agua y después se seca para proporcionar el producto.

Rendimiento: 93 % (13,6 g; 94,07 mmol)
HPLC-EM: (M + H)⁺ = 145 / 147; t_{Ret} = 0,34 min; método FECB5

N'-(3-cloropirazin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetohidrazida E-1

5



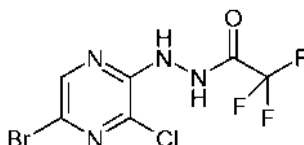
Se suspende la 2-cloro-3-hidrazinilpirazina C-1 (15,6 g; 108 mmol) en (300 ml) de THF y después se enfría en un baño de hielo a -5 °C. También se disuelve anhídrido trifluoroacético (17 ml; 118 mmol) en 300 ml de THF y se deja gotear lentamente en la primera solución. Después de 1 h, la mayor parte del THF se evapora, después se añade una pequeña cantidad de agua y la mezcla se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y se evapora a sequedad.

10

Rendimiento: 100 %
HPLC-EM: (M + H)⁺ = 241 / 243; t_{Ret} = 1,31 min; método FSUN2

15

N'-(5-bromo-3-cloropirazin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetohidrazida G-1



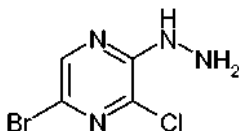
Se disuelve la N'-(3-cloropirazin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetohidrazida E-1 (19,5 g; 81.1 mmol) en 300 ml de DCM anhidro y se enfría hasta -40 °C. A continuación se añade NBS (18,8 g; 105 mmol) y se agita durante 1 hora. La solución se diluye con agua y se extrae con DCM. La fase orgánica se purifica entonces mediante una cromatografía ultrarrápida: cHex/(EtOAc/CH₃COOH = 9/1) = del 80 % / 20 % al 70 % / 30 % en 10 volúmenes de columna.

20

Rendimiento: 11 % (2,83 g; 8,859 mmol)
HPLC-EM: (M-H)⁻ = 317 / 319 / 321; t_{Ret} = 1,79 min; método FSUN2

25

5-bromo-3-cloro-2-hidrazinilpirazina H-1



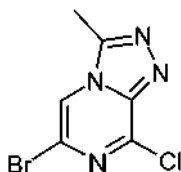
30

Se disuelve la N'-(5-bromo-3-cloropirazin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetohidrazida G-1 (1,59 g; 4,97 mmol) en 30 ml de EtOH y se trata con 3 ml de HCl concentrado. Se agita durante 2 horas a 100 °C. La mezcla de reacción se enfría, se diluye con agua y después se ajusta el pH a 8 con una solución saturada de NaHCO₃. La fase acuosa se extrae con EtOAc, la capa orgánica se seca sobre MgSO₄ y se evapora a sequedad.

35

Rendimiento: 71 % (945 mg; 3,51 mmol)
HPLC-EM: (M-H)⁻ = 221 / 223 / 225; t_{Ret} = 1,32 min; método FECB5

6-bromo-8-cloro-3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina J-1



40

Se disuelve la 5-bromo-3-cloro-2-hidrazinilpirazina H-1 (945 mg; 3,51 mmol) en 12 ml de ortoacetato de trimetilo y se calienta hasta 130 °C durante 1 hora. La solución se diluye con agua y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se purifica después mediante una cromatografía ultrarrápida: cHex/EtOAc = del 70 % / 30 % al 55 % / 45 % en 10 volúmenes de columna.

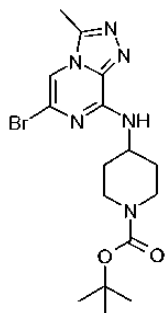
45

Rendimiento: 71 % (824 mg; 3,33 mmol)
HPLC-EM: (M + H)⁺ = 247 / 249 / 251; t_{Ret} = 1,23 min; método FECB5

50

Preparación del intermedio K-1

4-((6-bromo-3-metil-1,2,4) triazolo[4,3-a] pirazin-8-il)amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



5

Se disuelven la 6-bromo-8-cloro-3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina J-1 (3,24 g; 13,1 mmol), 4-amino-1-boc-piperidina (5,24 g; 26,2 mmol) y base de hünig (2,44 ml; 14,4 mmol) en 30 ml de THF y después se agitan durante 16 horas a 25 °C. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se separa y se seca sobre MgSO₄ y se evapora a sequedad.

10

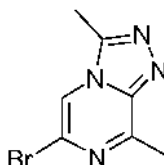
Rendimiento: 98 % (6,60 g; 12,8 mmol)

HPLC-EM: (M + H)⁺ = 411 / 413; t_{Ret} = 0,88 min; método VAB

Preparación del intermedio K-3

15

6-bromo-3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina K-3



20

Se suspende carbonato de cesio (7,25 g; 22,3 mmol) en 5 ml de NMP. A esta suspensión se añade malonato de di-terc-butilo (4,80 g; 22,3 mmol) y la mezcla resultante se agita durante 30 min a 25 °C. Finalmente se añade la 6-bromo-8-cloro-3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina J-1 (1,00 g; 4,04 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante 18 h a 25 °C. La mezcla de reacción se trata con HCl acuoso 1 N hasta que el valor del pH está por debajo de 5, y después se extrae con DCM. La capa orgánica se separa y se seca sobre MgSO₄ y se evapora a sequedad. El intermedio en bruto se purifica usando una cromatografía en fase inversa (método HPLC prep. 2). El intermedio se disuelve en 5 ml de DCM y 5 ml de TFA y se agita durante 16 h a 40 °C. La mezcla de reacción se evapora y el producto en bruto se purifica usando una cromatografía en fase inversa (método HPLC prep. 2).

25

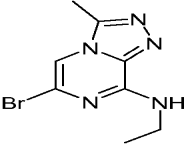
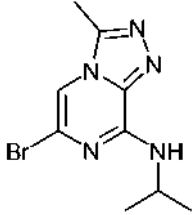
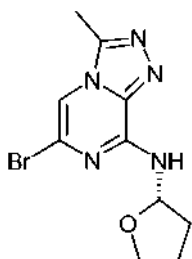
Rendimiento: 15 % (138 mg; 0,61 mmol)

HPLC-EM: (M + H)⁺ = 227 / 229; t_{Ret} = 0,47 min; método VAB

30

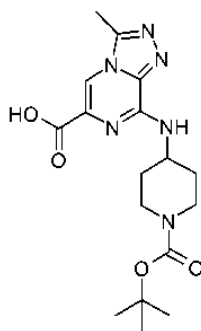
Según los procedimientos de K-1 y K-3 se sintetizan los intermedios K-2.

#	Estructura	EM (M + H) ⁺ ; t _{Ret} HPLC [min]	HPLC-Método
K-2		M + H = 242 / 244; t _{Ret} = 0,59	VAB
K-3		M + H = 227 / 229; t _{Ret} = 0,47	VAB

#	Estructura	EM (M + H) ⁺ ; t _{Ret} HPLC [min]	HPLC-Método
K-4		M + H = 256 / 258; t _{Ret} = 0,64	VAB
K-5		M + H = 270 / 272; t _{Ret} = 0,69	VAB
K-6		M + H = 298 / 300;	VAB

Preparación del intermedio M-1

- 5 ácido 8-((1-((terc-butoxi)carbonil)piperidin-4-il)amino)-3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-6-carboxílico M-1

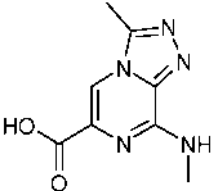
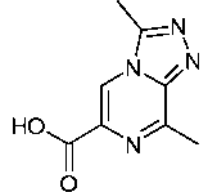
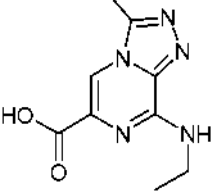
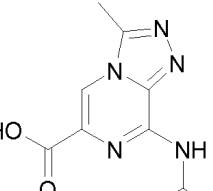
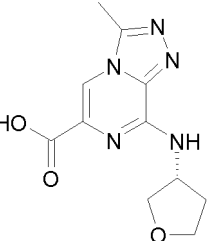


- 10 Se disuelven el 4-((6-bromo-3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-il)amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo K-1 (1,85 g; 3,59 mmol), un aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] paladio (II) y diclorometano (310 mg, 0,38 mmol) y trietilamina (910 mg; 8,99 mmol) en 10 ml de metanol y 10 ml de NMP. La mezcla de reacción se agita durante 3 h a 70 °C y a una presión de CO de 2 bar. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se separa y se seca sobre MgSO₄ y se evapora a sequedad. El producto en bruto se purifica usando el método HPLC prep. 1. Este intermedio se disuelve en 20 ml de THF y se trata con 10 ml de una solución acuosa de LiOH 1 N. Después de 1 h, la mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con DCM. La capa orgánica se separa y se seca sobre MgSO₄ y se evapora a sequedad.

Rendimiento: 72 % (976 mg; 2,59 mmol)

HPLC-EM: (M-H)⁻ = 375; t_{Ret} = 0,88 min; método FECB5

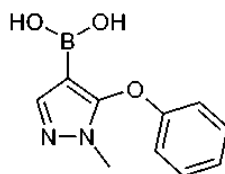
- 20 Según los procedimientos de M-1 se sintetizan los intermedios M-2 y M-3.

#	Estructura	EM (M + H) ⁺ ; t _{Ret} HPLC [min]	HPLC-Método
M-2		M + H = 208; t _{Ret} = 0,0	VAB
M-3		M + H = 193; t _{Ret} = 0,0	VAB
M-4		M + H = 222; t _{Ret} = 0,0	VAB
M-5		M + H = 236; t _{Ret} = 0,0	VAB
M-6		M + H = 264; t _{Ret} = 0,0	VAB

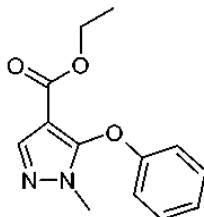
Preparación del intermedio L-1

ácido (1-metil-5-fenoxi-1H-pirazol-4-il)borónico

5

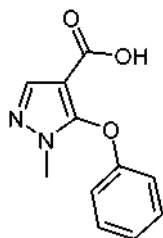


Etil éster del ácido 1-metil-5-fenoxi-1H-pirazol-4-carboxílico



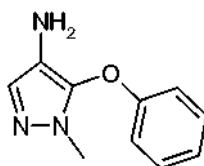
- 5 Se disuelve fenol (30,3 g; 322 mmol) en DMA y se añade en porciones K_2CO_3 (88,9 g; 643 mmol). Se agita durante 10 minutos, después se deja caer gota a gota el etil éster del ácido 5-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (50,0 g; 215 mmol) en la mezcla de reacción y se calienta hasta 140 °C durante 16 horas. Se añade una solución de ácido cítrico al 10 % y se extrae con DCM. La capa orgánica se lava con bicarbonato de sodio y salmuera, después se seca y se purifica mediante una cromatografía en columna.
- 10 Rendimiento: 43 % (22,5 g; 91,37 mmol)
HPLC-EM: $(M + H)^+$ = 247; t_{Ret} = 3,50 min; método LCMS FA-8

Ácido 1-metil-5-fenoxi-1H-pirazol-4-carboxílico



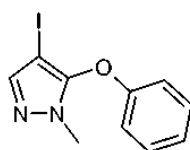
- 15 Se disuelve el etil éster del ácido 1-metil-5-fenoxi-1H-pirazol-4-carboxílico (22,6 g; 91,4 mmol) en THF/MeOH (1/1) y se añade LiOH en agua (7,67 g; 183 mmol). Después de 16 horas a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se lava con EtOAc. La capa acuosa se acidifica con HCl 1 N y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca y se evapora.
- 20 Rendimiento: 80 % (16,0 g; 73,3 mmol)
HPLC-EM: $(M + H)^+$ = 219; t_{Ret} = 2,88 min; método LCMS FA-8

1-Metil-5-fenoxi-1H-pirazol-4-ilamina



- 25 A una mezcla agitada del ácido 1-metil-5-fenoxi-1H-pirazol-4-carboxílico (16,0 g; 73,3 mmol), t-BuOH (51,2 g; 691 mmol) en 1,4-dioxano bajo argón, se añaden DIPEA (37,4 g; 290 mmol) y difenilfosforil azida (41,6 g; 151 mmol). Después de 10 minutos a la temperatura ambiente, se calienta hasta 110 °C y se agita durante 3 horas. El disolvente se evapora y el material en bruto se purifica mediante una cromatografía en columna. Este compuesto se disuelve en DCM y se trata con HCl 4 M en 1,4-dioxano. Se agita durante 2 días a la temperatura ambiente. El disolvente se evapora y el residuo se disuelve en agua y se lava con EtOAc. La capa acuosa se basifica con una solución acuosa de $NaHCO_3$ y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca y se concentra a sequedad.
- 30 Rendimiento: 32 % (16,0 g; 73,3 mmol)
HPLC-EM: $(M + H)^+$ = 190; t_{Ret} = 2,32 min; método LCMS FA-8

4-Yodo-1-metil-5-fenoxi-1H-pirazol



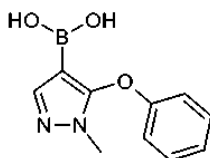
40

Se disuelve 1-metil-5-fenoxi-1H-pirazol-4-ilamina (4,50 g; 23,8 mmol) en H₂SO₄ y se enfría hasta 0 °C, se disuelve NaNO₂ (1,64 g; 23,8 mmol) en agua y se añade a la mezcla de reacción. Se agita durante 1 hora a 0 °C, después se añade KI (15,8 g; 95,1 mmol) con agitación vigorosa y se calienta hasta la temperatura ambiente en 30 minutos. Se trata con agua y se neutraliza con una solución saturada de NaHCO₃. La capa de agua se extrae con DCM, se seca y se purifica mediante una cromatografía en columna.

Rendimiento: 38 % (2,70 g; 8,99 mmol)

HPLC-EM: (M + H)⁺ = 301; t_{Ret} = 3,74 min; método LCMS FA-8

ácido (1-metil-5-fenoxi-1H-pirazol-4-il)borónico



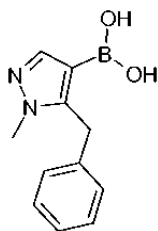
Se disuelve 4-yodo-1-metil-5-fenoxi-1H-pirazol (862 mg; 2,75 mmol) en 15 ml de THF extra seco y se enfría hasta -78 °C. A continuación se añaden n-BuLi (1,80 ml; 2,88 mmol; 1,6 mol/l en Hexano) y borato de triisopropilo (982,28 mg; 5,22 mmol). Se agita durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactiva con 1 ml de agua y se purifica mediante una cromatografía en fase inversa en condiciones básicas.

Rendimiento: 67 % (400 mg; 1,84 mmol)

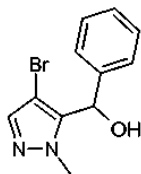
HPLC-EM: (M + H)⁺ = 219; t_{Ret} = 1,34 min; método FECB5

Preparación del intermedio L-2

ácido (5-bencil-1-metil-1H-pirazol-4-il)borónico



(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil-metanol

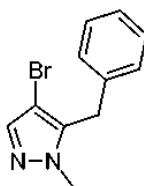


Se disuelve 4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-carbaldehído (1,00 g; 5,29 mmol) en 5,0 ml de THF anhidro y se enfría hasta -78 °C. Se añade cloruro de fenilmagnesio a 2 mol/l (6,61 ml; 13,2 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante 1 hora. Se calienta hasta 0 °C y se inactiva cuidadosamente con agua, después se extrae con DCM. Las capas orgánicas se agrupan, se secan sobre MgSO₄ y se purifican mediante el uso de una cromatografía en fase inversa en condiciones básicas.

Rendimiento: 82 % (1,16 g; 4,35 mmol)

HPLC-EM: (M + H)⁺ = 267; t_{Ret} = 1,59 min; método FECBM3ESI

5-Bencil-4-bromo-1-metil-1H-pirazol

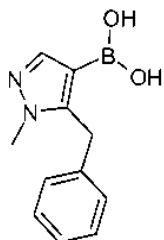


Se trata el (4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil-metanol (0,50 g; 1,87 mmol) con 3,0 ml de TFA y trietilsilano (1,49 ml; 9,36 mmol) y se calienta a 50 °C durante 16 horas. El producto se purifica a través de una cromatografía en fase inversa en condiciones ácidas.

Rendimiento: 56 % (0,26 g; 1,06 mmol)

5 HPLC-EM: (M + H)⁺ = 251 / 253; t_{Ret} = 1,71 min; método FECBM3ESI

ácido (5-bencil-1-metil-1H-pirazol-4-il)borónico



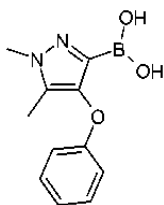
10 Se disuelve el 5-bencil-4-bromo-1-metil-1H-pirazol (0,27 g; 1,06 mmol) en 5,0 ml de THF anhidro y se enfría hasta -78 °C. A continuación se añaden borato de triisopropilo (0,46 ml; 2,01 mmol) y n-BuLi; 1,6 mol/l en hexano; (0,69 ml; 1,11 mmol). Se agita durante 1 hora mientras se forma el producto deseado. Se calienta a 25 °C y se inactiva con agua. Se purifica mediante una cromatografía en fase inversa usando unas condiciones básicas.

15 Rendimiento: 39 % (0,08 g; 0,41 mmol)

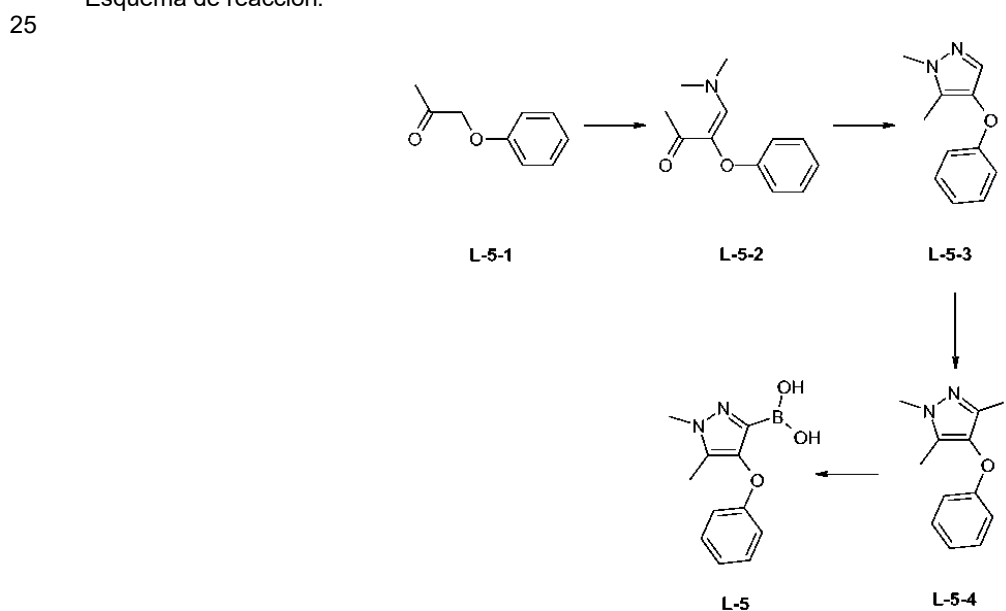
HPLC-EM: (M + H)⁺ = 217; t_{Ret} = 1,41 min; método FECBM3ESI

Preparación del intermedio L-5

20 ácido (5-bencil-1-metil-1H-pirazol-4-il)borónico - L-5



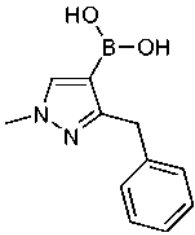
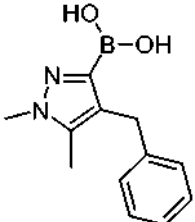
Esquema de reacción:



El intermedio L-5-4 se sintetiza según los procedimientos descritos en Bioorganic & Med. Chem. Letters 18 (2) 509-512 2008. Para la síntesis del ácido borónico L-5 se usan los procedimientos descritos para L-1 y L-2.

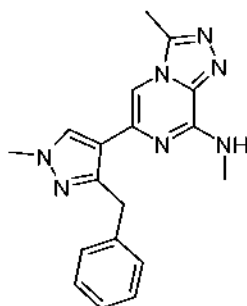
30 HPLC-EM: (M + H)⁺ = 233; t_{Ret} = 0,73 min; método VAB

Según los procedimientos de L-1 y L-2 se sintetizan los intermedios L-3 y L-4.

#	Estructura	EM (M + H) ⁺ ; t _{Ret} HPLC [min]	HPLC-Método
L-3		M + H = 217; t _{Ret} = 0,60	VAB
L-4		M + H = 231; t _{Ret} = 0,76	VAB

Método general para la preparación de los compuestos de fórmula I

5 6-(3-bencil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-N,3-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-amina I-1



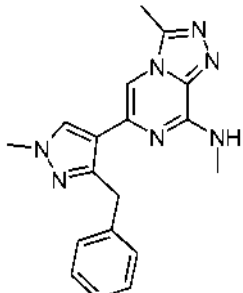
10 Se suspenden el intermedio G-2 (32 mg; 0,13 mmol), el ácido borónico L-3 (30 mg; 0,13 mmol), una solución de Cs₂CO₃ al 70 % en agua (0,05 ml; 0,25 mmol) y Pd[P(t-Bu)₃]₂ (5 mg; 0,01 mmol) en THF/NMP = 2/1 (0,3 ml) y se descarga argón. Se agita a 90 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción en bruto se purifica usando una cromatografía en fase inversa en condiciones ácidas (Método: HPLC prep. 2).

Rendimiento: 33 % (0,02 g; 0,04 mmol)

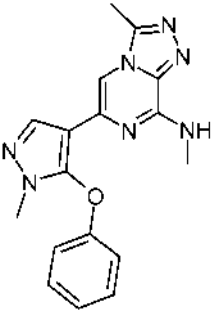
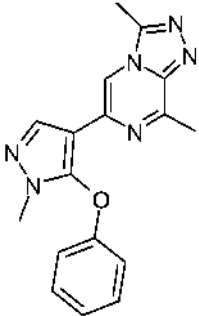
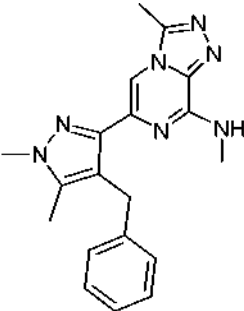
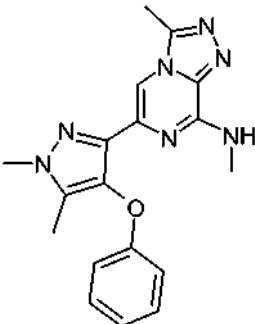
HPLC-EM: (M + H)⁺ = 417; t_{Ret} = 1,05 min; método LCMSBAS1

15

Según I-1 se sintetizan los siguientes ejemplos.

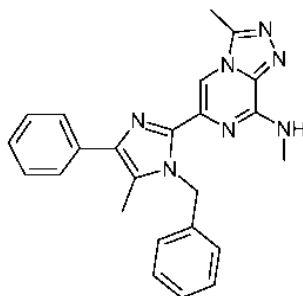
#	Estructura	EM (M + H) ⁺ ; t _{Ret} HPLC [min]	HPLC-Método
I-1		M + H = 333; t _{Ret} = 1,06	LCMSBAS1

ES 2 641 465 T3

#	Estructura	EM (M + H) ⁺ ; t _{Ret} HPLC [min]	HPLC-Método
I-2		M + H = 335; t _{Ret} = 1,07	LCMSBAS1
I-3		M + H = 321; t _{Ret} = 1,09	LCMSBAS1
I-4		M + H = 347; t _{Ret} = 1,11	LCMSBAS1
I-5		M + H = 349; t _{Ret} = 1,12	LCMSBAS1

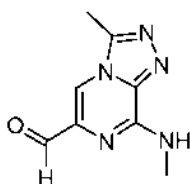
Método general para la preparación de los compuestos de fórmula II

6-(1-bencil-5-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-N,3-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-amina II-1



5

3-metil-8-(metilamino)-[1,2,4] triazolo [4,3-a]pirazin-6-carbaldehído



10

Se disuelve el ácido 3-metil-8-(metilamino)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-6-carboxílico M-2 (300 mg; 1,45 mmol) en 2 ml de THF y se trata con un complejo de borano-THF 1 M (4 ml; 4,00 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 16 h a 50 °C. A continuación la mezcla de reacción se enfría hasta 0 °C y después se añade HCl acuoso 1 N hasta que el valor del pH es menor de 7.

15

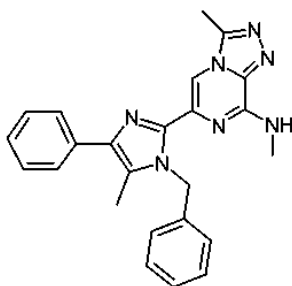
Se diluye con DCM, las capas orgánicas se separan y se secan sobre MgSO₄. El producto en bruto se purifica usando una cromatografía en fase inversa (Método: HPLC prep. 1). Este intermedio se suspende en 20 ml de cloroformo y se trata con dióxido de manganeso (350 mg; 4,07 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 4 días a 50 °C. A continuación, el material sólido se retira mediante una filtración y el disolvente se evapora.

20

Rendimiento: 16 % (44 mg; 0,23 mmol)

HPLC-EM: (M + H)⁺ = 192; t_{Ret} = 0,52 min; método FECB5

6-(1-bencil-5-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-N,3-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-amina II-1



25

Se disuelven 3-metil-8-metilamino-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-6-carbaldehído (34 mg; 0,18 mmol), bencilamina (20 µl; 0,18 mmol) y 1-hidroxiimino-1-fenil-propan-2-ona (32 mg; 0,18 mmol) en 0,6 ml de ácido acético agitado durante 2 h a 120 °C. La mezcla de reacción se trata con agua y se extrae con DCM. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄ y se evapora a sequedad. El intermedio en bruto se disuelve en 20 ml de THF y se trata con Ra-Ni. La mezcla de reacción se agita durante 2 días a 25 °C y una atmósfera de hidrógeno de 4 bar. Los materiales sólidos se eliminan mediante una filtración y el producto en bruto se purifica usando una cromatografía en fase inversa (Método: HPLC prep. 1).

30

Rendimiento: 33 % (25 mg; 0,06 mmol)

HPLC-EM: (M + H)⁺ = 410; t_{Ret} = 1,17 min; método LCMSBAS1

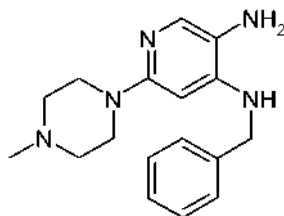
35

Según II-1 se sintetizan los siguientes ejemplos.

#	Estructura	EM (M + H) ⁺ ; t _{Ret} HPLC [min]	HPLC-Método
II-1		M + H = 410; t _{Ret} = 1,17	LCMSBAS1
II-2		M + H = 348; t _{Ret} = 1,09	LCMSBAS1
II-3		M + H = 333; t _{Ret} = 1,11	LCMSBAS1

Preparación del intermedio Q-6

5 N-4-Bencil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3,4-diamina Q-6



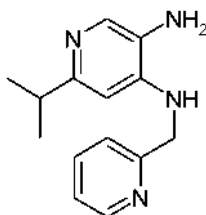
10 Se suspenden 2,4-dicloro-5-nitropiridina (250 mg; 1,29 mmol), bencilamina (153 μ l; 1,42 mmol) y DIPEA (314 μ l; 1,94 mmol) en 1 ml de NMP y se agitan durante 1 h a 25 °C. A esta suspensión se añade 1-metilpiperazina (159 μ l; 1,43 mmol) y la mezcla resultante se agita durante 16 h a 50 °C. El intermedio en bruto se purifica usando una cromatografía en fase inversa (HPLC prep.). Este intermedio se disuelve en 30 ml de THF y se añade paladio sobre carbono. La mezcla de reacción se agita durante 3 h a 25 °C y una presión de hidrógeno de 4 bar. El material sólido se retira mediante una filtración y el disolvente se evapora.

15 Rendimiento: 48 % (184 mg; 0,62 mmol)
HPLC-EM: (M + H)⁺ = 298; t_{Ret} = 0,68 min; método VAB

Preparación del intermedio Q-29

20

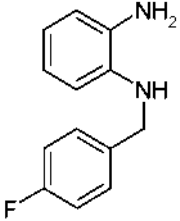
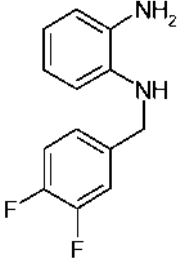
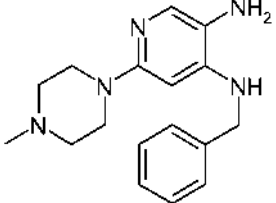
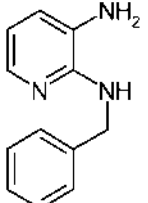
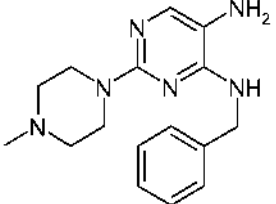
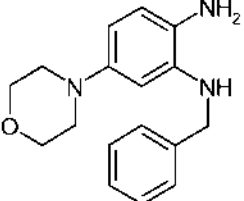
6-(propan-2-il)-4-N-(piridin-2-ilmetil)piridina-3,4-diamina

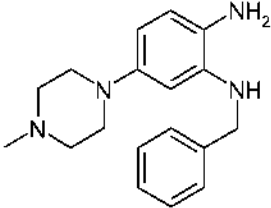
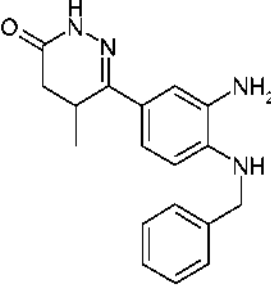
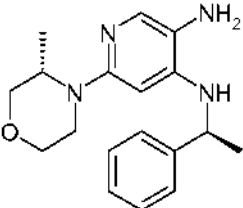
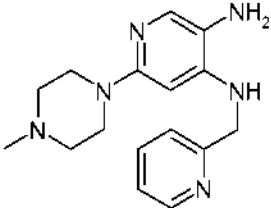
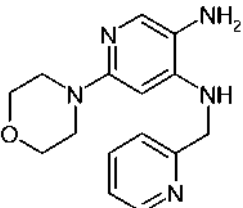
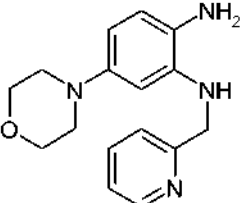


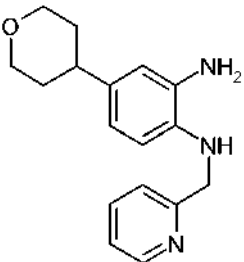
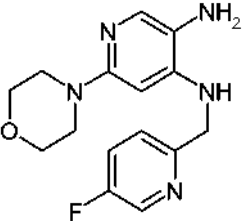
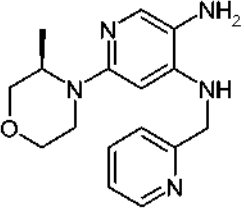
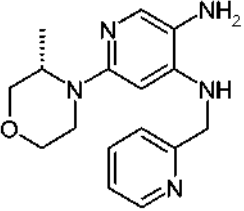
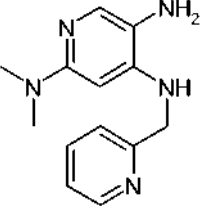
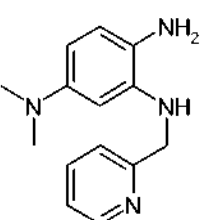
- 5 Se suspenden 2,4-dicloro-5-nitro-piridina (500 mg; 2,46 mmol), piridin-2-il-metilamina (260 μ l; 2,49 mmol) y trietilamina (400 μ l; 2,82 mmol) en 1 ml de NMP y se agitan durante 1 h a 25 °C. La mezcla de reacción se diluye con agua y el precipitado se elimina mediante una filtración, se lava con agua y metanol y se seca.
Rendimiento: 87 % (566 mg; 2,14 mmol)
- 10 Se suspenden este intermedio (125 mg, 0,47 mmol), 2-isopropenil-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (200 μ l; 1,06 mmol), Cs₂CO₃ (300 mg; 0,90 mmol) y Pd DPPF (30 mg; 0,04 mmol) en 1,2dimetoxietano/agua = 3/1 (10 ml) y se descarga argón. Se agita a 95 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción en bruto se purifica usando una cromatografía en fase inversa en condiciones básicas (Método: HPLC prep. 1).
Rendimiento: 43 % (55 mg; 0,20 mmol)
- 15 Se disuelve este intermedio (40 mg, 0,15 mmol) en 10 ml de metanol y se añade paladio sobre carbono. La mezcla de reacción se agita durante 3 h a 25 °C y una presión de hidrógeno de 4 bar. El material sólido se retira mediante una filtración y el disolvente se evapora.
Rendimiento: 95 % (35 mg; 0,14 mmol)
- 20 HPLC-EM: (M + H)⁺ = 242; t_{Ret} = 0,68 min; método VAB

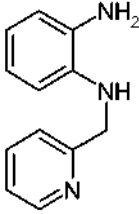
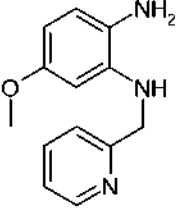
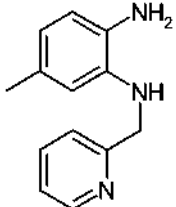
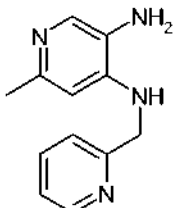
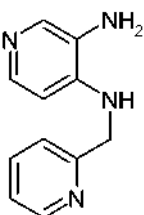
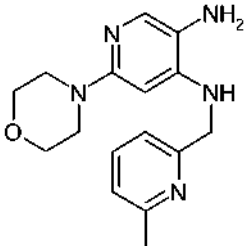
Según los procedimientos de Q-6 y Q-29 se sintetizan los intermedios Q-1- Q-39.

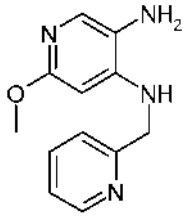
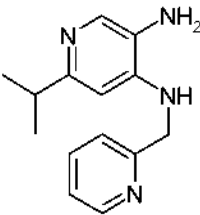
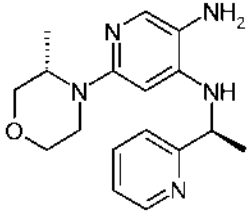
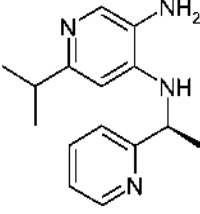
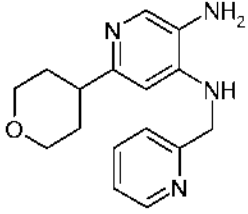
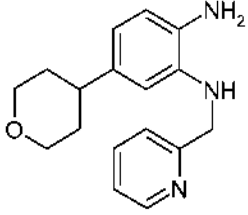
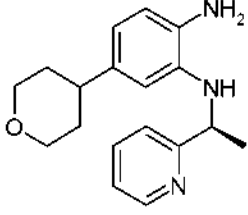
#	Estructura	EM (M + H) ⁺ ; t _{Ret} HPLC [min]	HPLC-Método
Q-1		Disponible en el comercio	
Q-2		M + H = 213; t _{Ret} = 1,96	FECB5
Q-3		M + H = 213; t _{Ret} = 1,96	FECB5

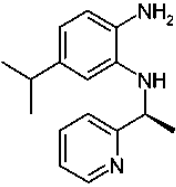
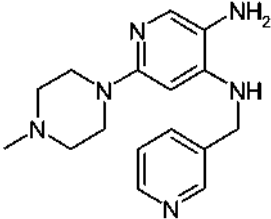
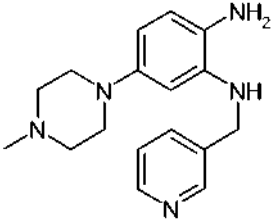
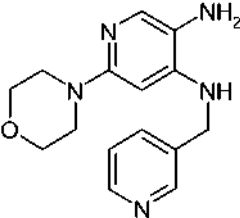
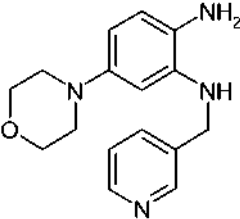
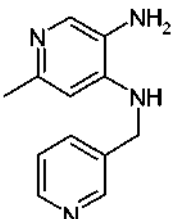
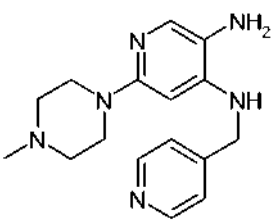
#	Estructura	EM (M + H) ⁺ ; t _{Ret} HPLC [min]	HPLC-Método
Q-4		M + H = 217; t _{Ret} = 0,87	VAB
Q-5		M + H = 235; t _{Ret} = 0,89	VAB
Q-6		M + H = 298; t _{Ret} = 0,68	VAB
Q-7		M + H = 200; t _{Ret} = 0,69	VAB
Q-8		M + H = 299; t _{Ret} = 0,71	VAB
Q-9		M + H = 284; t _{Ret} = 0,76	VAB

#	Estructura	EM (M + H) ⁺ ; t _{Ret} HPLC [min]	HPLC-Método
Q-10		M + H = 297; t _{Ret} = 1,54	FECB5
Q-11		M + H = 309; t _{Ret} = 1,63	FECB5
Q-12		M + H = 313; t _{Ret} = 0,80	VAB
Q-13		M + H = 299; t _{Ret} = 1,30	FECB5
Q-14		M + H = 286; t _{Ret} = 0,56	VAB
Q-15		M + H = 285; t _{Ret} = 0,78	VAB

#	Estructura	EM (M + H) ⁺ ; t _{Ret} HPLC [min]	HPLC-Método
Q-16		M + H = 284; t _{Ret} = 0,72	VAB
Q-17		M + H = 304; t _{Ret} = 0,63	VAB
Q-18		M + H = 300; t _{Ret} = 0,66	VAB
Q-19		M + H = 300; t _{Ret} = 0,66	VAB
Q-20		M + H = 244; t _{Ret} = 0,59	VAB
Q-21		M + H = 243; t _{Ret} = 0,77	VAB

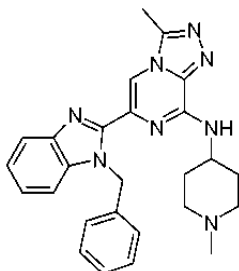
#	Estructura	EM (M + H) ⁺ ; t _{Ret} HPLC [min]	HPLC-Método
Q-22		M + H = 200; t _{Ret} = 0,70	VAB
Q-23		M + H = 230; t _{Ret} = 1,44	FECB5
Q-24		M + H = 214; t _{Ret} = 0,76	VAB
Q-25		M + H = 215; t _{Ret} = 0,20	VAB
Q-26		M + H = 201; t _{Ret} = 0,52	VAB
Q-27		M + H = 300; t _{Ret} = 0,63	VAB

#	Estructura	EM (M + H) ⁺ ; t _{Ret} HPLC [min]	HPLC-Método
Q-28		M + H = 231; t _{Ret} = 0,62	VAB
Q-29		M + H = 243; t _{Ret} = 0,68	VAB
Q-30		M + H = 314; t _{Ret} = 1,40	FECB5
Q-31		M + H = 257; t _{Ret} = 0,72	VAB
Q-32		M + H = 285; t _{Ret} = 0,54	VAB
Q-33		M + H = 284; t _{Ret} = 0,73	VAB
Q-34		M + H = 298; t _{Ret} = 0,76	VAB

#	Estructura	EM (M + H) ⁺ ; t _{Ret} HPLC [min]	HPLC-Método
Q-35		M + H = 256; t _{Ret} = 0,89	VAB
Q-36		M + H = 299; t _{Ret} = 1,26	FECB5
Q-37		M + H = 298; t _{Ret} = 0,57	VAB
Q-36		M + H = 286; t _{Ret} = 0,54	VAB
Q-37		M + H = 285; t _{Ret} = 0,59	VAB
Q-38		M + H = 215; t _{Ret} = 1,24	FECB5
Q-39		M + H = 299; t _{Ret} = 0,55	VAB

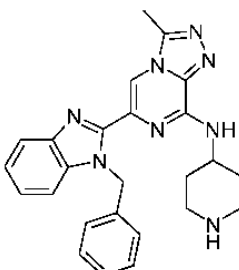
Método general para la preparación de los compuestos de fórmula III

N-[6-(1-bencil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-3-metil-[1,2,4]triazolo [4,3-a]pirazin-8-il]-1-metilpiperidin-4-amina III-1



5

N-[6-(1-bencil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-3-metil-[1,2,4]triazolo [4,3-a]pirazin-8-il]piperidin-4-amina



10

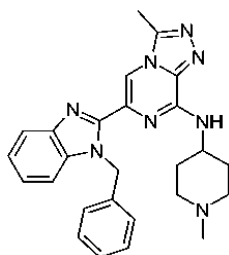
Se disuelven el ácido 8-({1-[(terc-butoxi)carbonil]piperidin-4-il}amino)-3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-6-carboxílico M-1 (238 mg; 0,63 mmol), base de Hünig (306 μ l; 1,89 mmol) y HATU (264 mg; 0,69 mmol) en 2 ml de DMF. La mezcla de reacción se agita durante 10 min, después se añade N-bencil-1,2-diaminobenceno Q-1 (138 mg; 0,69 mmol) y la mezcla resultante se agita durante 1 h adicional a 25 °C. La mezcla de reacción se diluye con agua y DCM. La capa orgánica se separa y se seca sobre $MgSO_4$ y el disolvente se evapora. El intermedio en bruto se disuelve en 10 ml de DCM y 10 ml de TFA y se agita durante 1 h a 25 °C. A continuación, la mezcla de reacción se neutraliza con una solución acuosa de $NaHCO_3$ y se extrae con DCM. La capa orgánica se separa y se seca sobre $MgSO_4$ y el disolvente se evapora. El producto en bruto se purifica usando una cromatografía en fase inversa (Método: HPLC prep. 1).

15

20

Rendimiento: 33 % (93 mg; 0,21 mmol)
HPLC-EM: $(M + H)^+$ = 439; t_{Ret} = 0,77 min; método VAB

25 N-[6-(1-bencil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-3-metil-[1,2,4]triazolo [4,3-a]pirazin-8-il]-1-metilpiperidin-4-amina



30

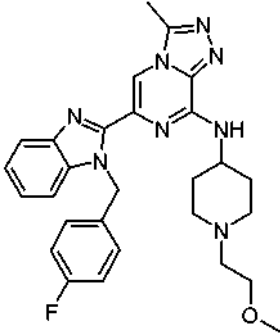
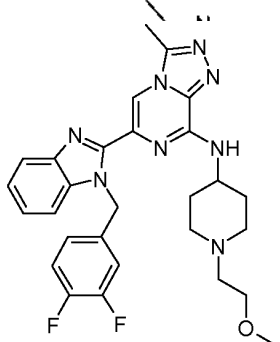
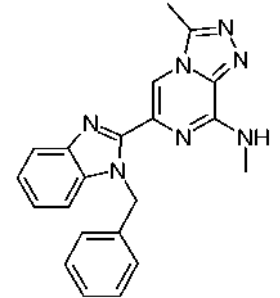
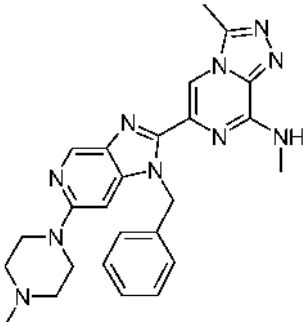
Se disuelve la N-[6-(1-bencil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-il]piperidin-4-amina (93 mg; 0,21 mmol) en 300 μ l de THF, se trata con DIPEA (62 μ l; 0,29 mmol) y formaldehído (62 μ l; 0,83 mmol). A esta mezcla de reacción se añade STAB (62 mg; 0,29 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante 2 horas. La mezcla de reacción en bruto se purifica mediante una cromatografía en fase inversa (Método: HPLC prep. 1).

Rendimiento: 60 % (58 mg; 0,13 mmol)
HPLC-EM: $(M + H)^+$ = 453; t_{Ret} = 1,19 min; método LCMSBAS1

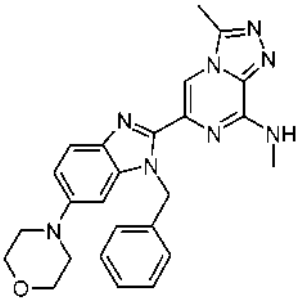
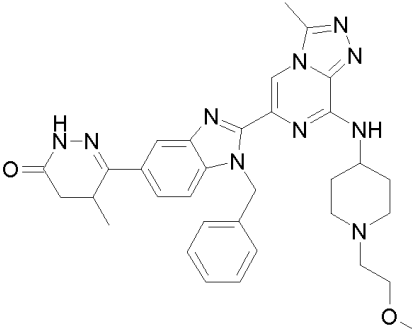
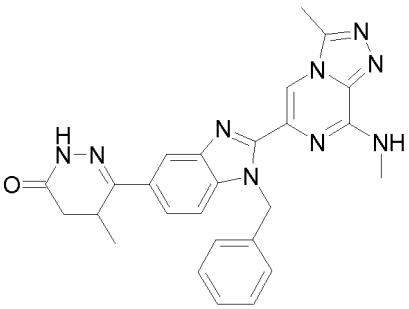
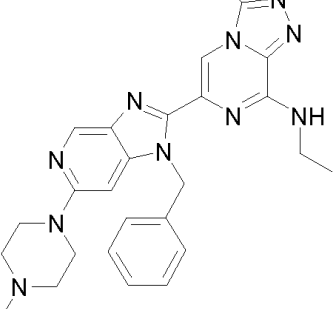
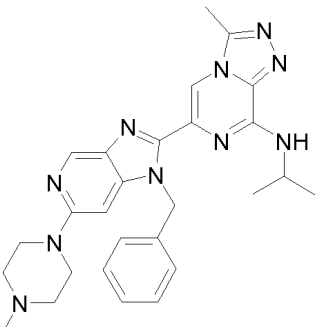
35

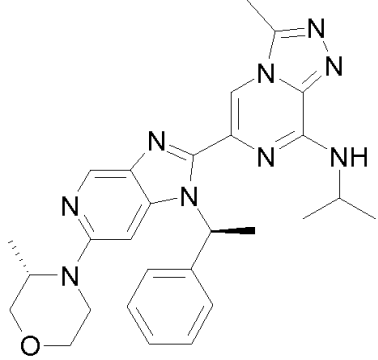
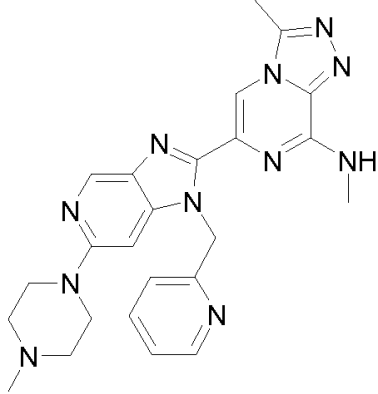
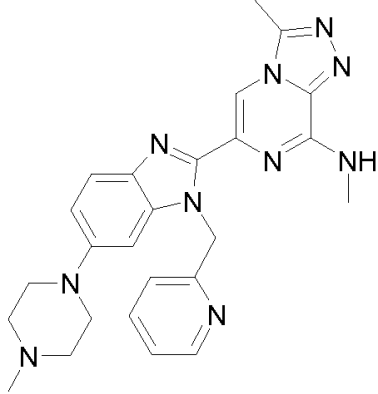
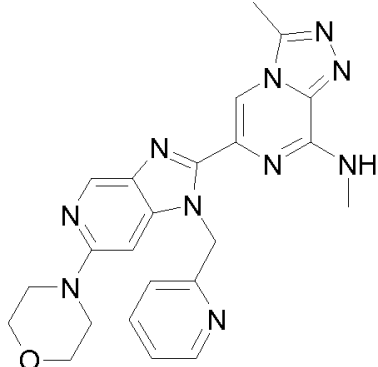
Según III-I se sintetizan los siguientes ejemplos.

#	Estructura	EM (M + H) ⁺ ; t _{Ret} HPLC [min]	HPLC-Método
III-1		M + H = 453; t _{Ret} = 1,19	LCMSBAS1
III-2	Quiral 	M + H = 511; t _{Ret} = 1,23	LCMSBAS1
III-3	Quiral 	M + H = 511; t _{Ret} = 1,23	LCMSBAS1
III-4		M + H = 497; t _{Ret} = 1,19	LCMSBAS1

#	Estructura	EM (M + H) ⁺ ; t _{Ret} HPLC [min]	HPLC-Método
III-5		M + H = 515; t _{Ret} = 1,2	LCMSBAS1
III-6		M + H = 533; t _{Ret} = 1,22	LCMSBAS1
III-7		M + H = 370; t _{Ret} = 1,14	LCMSBAS1
III-8		M + H = 469; t _{Ret} = 1,01	LCMSBAS1

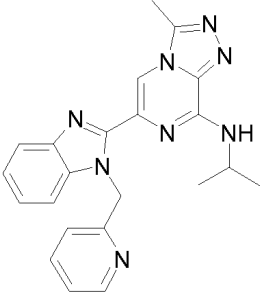
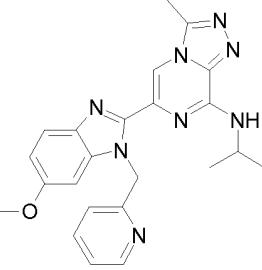
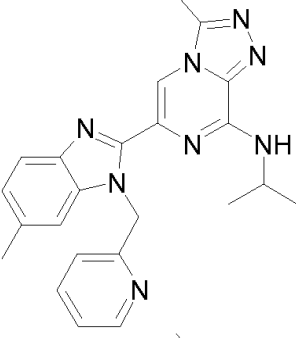
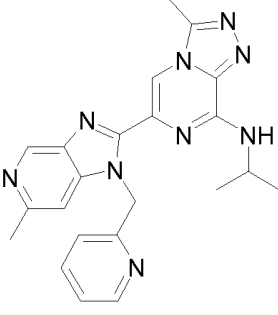
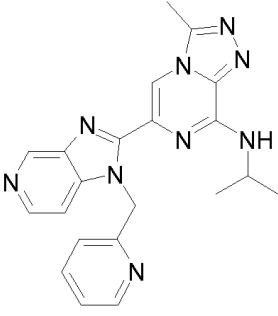
#	Estructura	EM (M + H) ⁺ ; t _{Ret} HPLC [min]	HPLC-Método
III-9		M + H = 454; t _{Ret} = 1,03	LCMSBAS1
III-10		M + H = 371; t _{Ret} = 1,03	LCMSBAS1
III-11		M + H = 470; t _{Ret} = 1,08	LCMSBAS1
III-12		M + H = 582; t _{Ret} = 1,1	LCMSBAS1
III-13		M + H = 468; t _{Ret} = 1,06	LCMSBAS1

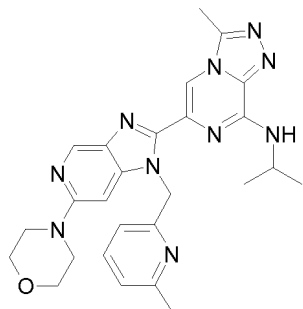
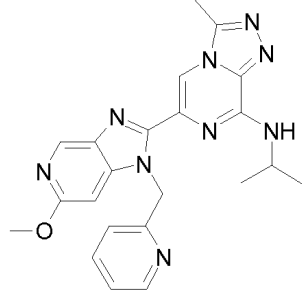
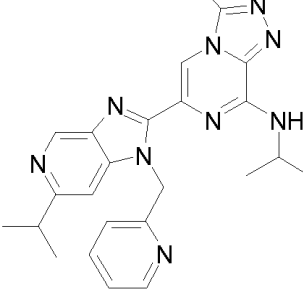
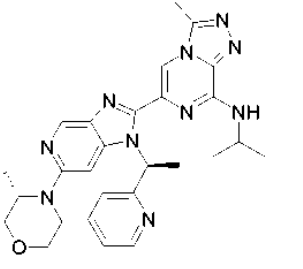
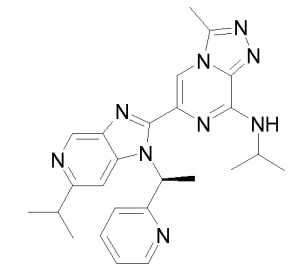
#	Estructura	EM (M + H) ⁺ ; t _{Ret} HPLC [min]	HPLC-Método
III-14		M + H = 455; t _{Ret} = 1,07	LCMSBAS1
III-15		M + H = 607; t _{Ret} = 1,04	LCMSBAS1
III-16		M + H = 480; t _{Ret} = 1,01	LCMSBAS1
III-17		M + H = 483; t _{Ret} = 0,77	VAB
III-18		M + H = 497; t _{Ret} = 0,82	VAB

#	Estructura	EM (M + H) ⁺ ; t _{Ret} HPLC [min]	HPLC-Método
III-19		M + H = 512; t _{Ret} = 1,23	LCMSBAS1
III-20		M + H = 470; t _{Ret} = 0,84	LCMSBAS1
III-21		M + H = 469; t _{Ret} = 0,88	LCMSBAS1
III-22		M + H = 457; t _{Ret} = 0,84	LCMSBAS1

#	Estructura	EM (M + H) ⁺ ; t _{Ret} HPLC [min]	HPLC-Método
III-23		M + H = 456; t _{Ret} = 0,88	LCMSBAS1
III-24		M + H = 513; t _{Ret} = 0,86	LCMSBAS1
III-25		M + H = 455; t _{Ret} = 0,99	LCMSBAS1
III-26		M + H = 484; t _{Ret} = 0,99	LCMSBAS1
III-27		M + H = 485; t _{Ret} = 0,95	LCMSBAS1

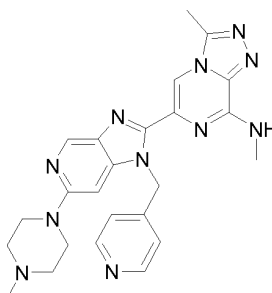
#	Estructura	EM (M + H) ⁺ ; t _{Ret} HPLC [min]	HPLC-Método
III-28		M + H = 503; t _{Ret} = 1,02	LCMSBAS1
III-29		M + H = 499; t _{Ret} = 1,01	LCMSBAS1
III-30		M + H = 499; t _{Ret} = 1,01	LCMSBAS1
III-31		M + H = 443; t _{Ret} = 1,02	LCMSBAS1
III-32		M + H = 442; t _{Ret} = 1,10	LCMSBAS1

#	Estructura	EM (M + H) ⁺ ; t _{Ret} HPLC [min]	HPLC-Método
III-33		M + H = 399; t _{Ret} = 1,06	LCMSBAS1
III-34		M + H = 429; t _{Ret} = 1,06	LCMSBAS1
III-35		M + H = 413; t _{Ret} = 1,13	LCMSBAS1
III-36		M + H = 414; t _{Ret} = 0,92	LCMSBAS1
III-37		M + H = 400; t _{Ret} = 0,87	LCMSBAS1

#	Estructura	EM (M + H) ⁺ ; t _{Ret} HPLC [min]	HPLC-Método
III-38		M + H = 499; t _{Ret} = 1,02	LCMSBAS1
III-39		M + H = 430; t _{Ret} = 0,99	LCMSBAS1
III-40		M + H = 442; t _{Ret} = 1,08	LCMSBAS1
III-41		M + H = 513; t _{Ret} = 1,09	LCMSBAS1
III-42		M + H = 456; t _{Ret} = 1,17	LCMSBAS1

#	Estructura	EM (M + H) ⁺ ; t _{Ret} HPLC [min]	HPLC-Método
III-43		M + H = 484; t _{Ret} = 0,97	LCMSBAS1
III-44		M + H = 483; t _{Ret} = 1,10	LCMSBAS1
III-45		M + H = 497; t _{Ret} = 1,16	LCMSBAS1
III-46		M + H = 455; t _{Ret} = 1,35	LCMSBAS1
III-47		M + H = 470; t _{Ret} = 0,81	LCMSBAS1

#	Estructura	EM (M + H) ⁺ ; t _{Ret} HPLC [min]	HPLC-Método
III-48		M + H = 469; t _{Ret} = 0,85	LCMSBAS1
III-49		M + H = 457; t _{Ret} = 0,81	LCMSBAS1
III-50		M + H = 456; t _{Ret} = 0,86	LCMSBAS1
III-51		M + H = 513; t _{Ret} = 0,82	LCMSBAS1
III-52		M + H = 442; t _{Ret} = 0,77	LCMSBAS1

#	Estructura	EM (M + H) ⁺ ; t _{Ret} HPLC [min]	HPLC-Método
III-53		M + H = 470; t _{Ret} = 0,81	LCMSBAS1

Métodos biológicos

Inhibición del péptido BRD4-H4 tetraacetilado AlphaScreen

- 5 Este ensayo se usa para determinar si los compuestos inhiben la interacción entre el primer (BRD4-BD1) o el segundo (BRD4-BD2) bromodominio de la BRD4 y el péptido H4 de la histona tetraacetilado.
- 10 Los compuestos se diluyen en diluciones sucesivas de 1:5 en tampón de ensayo desde una solución madre 10 mM en DMSO (concentración de partida de 100 µM) en una OptiPlate-384 blanca (PerkinElmer). Se prepara una mezcla que consiste en la proteína GST-BRD4-BD1 15 nM (los aa 44-168) o la GST-BRD4-BD2 150 nM (los aa 333-460), y el péptido de acetil-histona H4 biotinilado 15 nM (Lys 5, 8, 12, 16) se prepara en tampón de ensayo (HEPES 50 mM a pH = 7,4; NaCl 25 mM; Tween 20 al 0,05 %; albúmina sérica bovina (BSA) al 0,1 %; ditiotreitól 10 mM (DTT)). Se añaden 6 µl de la mezcla a las diluciones de los compuestos. Posteriormente, se añaden 6 µl de la premezcla de
- 15 microesferas aceptoras de glutatión AlphaLISA y de microesferas donantes de estreptavidina AlphaScreen de PerkinElmer (en tampón de ensayo a una concentración de 10 µg/ml cada uno), y las muestras se incuban durante 30 min a la TA en la oscuridad (con una agitación a 300 rpm). A continuación se mide la señal con un lector PerkinElmer Envision HTS Multilabel usando el protocolo AlphaScreen de PerkinElmer.
- 20 Cada placa contiene controles negativos en los que se omiten el péptido de acetil-histona H4 biotinilado y la GST-BRD4-BD1 o la GST-BRD4-BD2 y se sustituyen por tampón de ensayo. Los valores de control negativo se introducen como un valor de base bajo cuando se usa el programa informático GraphPad Prism para los cálculos.
- 25 Adicionalmente, se pipetea un control positivo (molécula de sonda JQ1+ con mezcla de proteína/péptido). La determinación de los valores de las CI₅₀ se lleva a cabo usando el programa informático GraphPad Prism 3.03 (o las actualizaciones del mismo).

Tabla que resume las CI₅₀ de los compuestos de la invención ejemplificados anteriormente

Ej. nº	CI ₅₀ de la BRD4-BD1 [nM]	Ej. nº	CI ₅₀ de la BRD4-BD1 [nM]	Ej. nº	CI ₅₀ de la BRD4-BD1 [nM]
I-1	61	III-1	7	III-28	1
I-2	41	III-2	41	III-29	9
I-3	41	III-3	49	III-30	9
I-4	18	III-4	8	III-31	13
I-5	8	III-5	9	III-32	7
II-1	4	III-6	9	III-33	20
II-2	15	III-7	22	III-34	45
II-3	31	III-8	9	III-35	15
		III-9	14	III-36	28
		III-10	18	III-37	14
		III-11	9	III-38	17
		III-12	7	III-39	126
		III-13	9	III-40	18
		III-14	10	III-41	74
		III-15	3	III-42	66
		III-16	5	III-43	34

Ej. nº	Cl ₅₀ de la BRD4-BD1 [nM]	Ej. nº	Cl ₅₀ de la BRD4-BD1 [nM]	Ej. nº	Cl ₅₀ de la BRD4-BD1 [nM]
		III-17	17	III-44	32
		III-18	26	III-45	69
		III-19	38	III-46	243
		III-20	13	III-47	12
		III-21	8	III-48	8
		III-22	3	III-49	4
		III-23	3	III-50	5
		III-24	20	III-51	13
		III-25	11	III-52	31
		III-26	5	III-53	12
		III-27	10		

5 Sobre la base de sus propiedades biológicas, los compuestos de fórmula general (1) según la invención, sus tautómeros, racematos, enantiómeros, diastereómeros, las mezclas de los mismos y las sales de todas las formas mencionadas anteriormente, son adecuados para el tratamiento de enfermedades caracterizadas por una infección vírica, de enfermedades inflamatorias y por una proliferación celular anormal, tal como el cáncer.

10 Por ejemplo, con los compuestos según la invención pueden tratarse los siguientes cánceres, sin estar restringidos a los mismos: tumores cerebrales, tales como, por ejemplo, neurinoma acústico, astrocitomas tales como astrocitomas pilocíticos, astrocitoma fibrilar, astrocitoma protoplásmico, astrocitoma gemistocitario, astrocitoma anaplásico y glioblastoma, linfomas cerebrales, metástasis cerebrales, tumores hipofisarios tales como prolactinoma, tumores productores de HGH (hormona del crecimiento humana) y tumores productores de ACTH (hormona adrenocorticotropa), craneofaringiomas, meduloblastomas, meningiomas y oligodendrogliomas; tumores nerviosos (neoplasmas) tales como, por ejemplo, tumores del sistema nervioso vegetativo tales como neuroblastoma simpático, ganglioneuroma, paraganglioma (feocromocitoma, cromafinoma) y tumores glomocarotídeos, tumores en el sistema nervioso periférico tales como neuroma de amputación, neurofibroma, neurinoma (neurilemoma, Schwannoma) y Schwannoma maligno, así como tumores en el sistema nervioso central tales como tumores de cerebro y de médula ósea; cáncer intestinal tal como, por ejemplo, carcinoma del recto, carcinoma de colon, carcinoma colorrectal, carcinoma anal, carcinoma del intestino grueso, tumores del intestino delgado y del duodeno; tumores en los párpados tales como basalioma o carcinoma de células basales; cáncer de páncreas o carcinoma del páncreas; cáncer de vejiga o carcinoma de la vejiga; cáncer de pulmón (carcinoma bronquial) tal como, por ejemplo, carcinomas bronquiales microcíticos (carcinomas de células pequeñas) y carcinomas bronquiales no microcíticos (NSCLC) tales como carcinomas de la placa epitelial, adenocarcinomas y carcinomas bronquiales macrocíticos; cáncer de mama tal como, por ejemplo, carcinoma mamario tal como carcinoma ductal infiltrante, carcinoma coloideo, carcinoma lobular invasivo, carcinoma tubular, carcinoma adenoquístico y carcinoma papilar; linfomas no Hodgkin (NHL) tales como, por ejemplo, linfoma de Burkitt, linfomas no Hodgkin de baja malignidad (NHL) y mucosis fungoides; cáncer de útero o carcinoma de endometrio o carcinoma del cuerpo; síndrome de CUP (cáncer primario desconocido); cáncer de ovario o carcinoma de ovario tal como cáncer mucinoso, endometrial o seroso; cáncer de vesícula biliar; cáncer de los conductos biliares tales como, por ejemplo, tumor de Klatskin; cáncer de testículo tales como, por ejemplo, seminomas y no seminomas; linfoma (linfosarcoma) tal como, por ejemplo, linfoma maligno, enfermedad de Hodgkin, linfomas no Hodgkin (NHL) tales como leucemia linfática crónica, reticuloendoteliosis leucémica, inmunocitoma, plasmocitoma (mieloma múltiple (MM)), inmunoblastoma, linfoma de Burkitt, micosis fungoides en la zona T, linfoblastoma anaplásico macrocítico y linfoblastoma; cáncer de laringe tal como, por ejemplo, tumores de las cuerdas vocales, tumores de laringe supraglóticos, glóticos y subglóticos; cáncer de hueso tal como, por ejemplo, osteocondroma, condroma, condroblastoma, fibroma condromixoide, osteoma, osteoma osteoide, osteoblastoma, granuloma eosinófilo, tumor de células gigantes, condrosarcoma, osteosarcoma, sarcoma de Ewing, reticulosarcoma, plasmocitoma, displasia fibrosa, quistes óseos juveniles y quistes óseos aneurismáticos; tumores de cabeza y cuello tales como, por ejemplo, tumores de los labios, la lengua, el suelo de la boca, la cavidad oral, las encías, el paladar, las glándulas salivales, la garganta, la cavidad nasal, los senos paranasales, la laringe y el oído medio; cáncer de hígado tal como, por ejemplo, carcinoma de las células hepáticas o carcinoma hepatocelular (HCC); leucemias, tales como, por ejemplo, leucemias agudas tales como leucemia linfática/linfoblástica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML); leucemias crónicas tales como leucemia linfática crónica (CLL), leucemia mieloide crónica (CML); cáncer de estómago o carcinoma gástrico tales como, por ejemplo, adenocarcinoma papilar, tubular y mucinoso, carcinoma de células en anillo de sello, carcinoma adenoescamoso, carcinoma microcítico y carcinoma indiferenciado; melanomas tales como, por ejemplo, melanoma de diseminación superficial, nodular, lentigo-maligno y lentiginoso acro; cáncer de riñón tal como, por ejemplo, carcinoma de las células renales o hipernefoma o tumor de Grawitz; cáncer de esófago o carcinoma del esófago; cáncer de pene; cáncer de próstata; cáncer de garganta o carcinomas de la faringe tales como, por ejemplo, carcinomas de la nasofaringe, carcinomas de la orofaringe y carcinomas de la hipofaringe; retinoblastoma tal como, por ejemplo, cáncer de vagina o carcinoma de vagina; carcinomas de la placa epitelial, adenocarcinomas, carcinomas *in situ*,

melanomas y sarcomas malignos; carcinomas de tiroides tales como, por ejemplo, carcinoma de tiroides papilar, folicular y medular, así como carcinomas anaplásicos; espolioma, carcinoma epidermoide y carcinoma de la placa epitelial de la piel; timomas, cáncer de la uretra y cáncer de la vulva.

- 5 Algunos cánceres preferidos que pueden ser tratados con los compuestos según la invención son neoplasias hematopoyéticas (que incluyen, pero no se limitan a, AML, MM), así como tumores sólidos que incluyen, pero no se limitan a, cáncer de pulmón, de hígado, de colon, de cerebro, de tiroides, de páncreas, de mama, de ovario y de próstata.
- 10 Los nuevos compuestos pueden ser usados para la prevención, el tratamiento a corto plazo o a largo plazo de las enfermedades mencionadas anteriormente, también opcionalmente junto con radioterapia o con otros compuestos del "estado de la técnica", tales como, por ejemplo, sustancias citostáticas o citotóxicas, inhibidores de la proliferación celular, sustancias antiangiogénicas, esteroides o anticuerpos.
- 15 Los compuestos de fórmula general (I) pueden usarse por sí mismos o junto con otras sustancias activas según la invención, opcionalmente también junto con otras sustancias farmacológicamente activas.

Los agentes quimioterapéuticos que pueden ser administrados junto con los compuestos según la invención, incluyen, sin estar restringidos a los mismos, hormonas, análogos de hormonas y antihormonas (por ejemplo, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, fulvestrant, acetato de megestrol, flutamida, nilutamida, bicalutamida, aminoglutetimida, acetato de ciproterona, finasterida, acetato de buserrelina, fludrocortisona, fluoximasterona, medroxiprogesterona, octreotida), inhibidores de la aromatasa (por ejemplo, anastrozol, letrozol, liarozol, vorozol, exemestano, atamestano), agonistas y antagonistas de la LHRH (por ejemplo, acetato de goserrelina, luprovida), inhibidores de factores de crecimiento (factores de crecimiento tales como, por ejemplo, "factor de crecimiento derivado de plaquetas" y "factor de crecimiento de hepatocitos", los inhibidores son, por ejemplo, anticuerpos contra el "factor de crecimiento", anticuerpos contra el "receptor del factor de crecimiento" e inhibidores de la cinasa de tirosina, tales como, por ejemplo, cetuximab, gefitinib, imatinib, lapatinib y trastuzumab); antimetabolitos (por ejemplo, antifolatos tales como metotrexato, raltitrexed, análogos de pirimidina tales como 5-fluorouracilo, capecitabina y gemcitabina, purina, y análogos de adenosina tales como mercaptopurina, tioguanina, cladribina y pentostatina, citarabina, fludarabina); antibióticos antitumorales (por ejemplo, antraciclinas tales como doxorubicina, daunorubicina, epirubicina e idarubicina, mitomicina-C, bleomicina, dactinomicina, plicamicina, estreptozocina); derivados de platino (por ejemplo, cisplatino, oxaliplatino, carboplatino); agentes de alquilación (por ejemplo, estramustina, mecloretamina, melfalano, clorambucilo, busulfano, dacarbazina, ciclofosfamida, ifosfamida, temozolomida, nitrosoureas tales como, por ejemplo, carmustina y lomustina, tiotepa); agentes antimetabólicos (por ejemplo, alcaloides de la Vinca tales como, por ejemplo, vinblastina, vindesina, vinorelbina y vincristina; y taxanos tales como paclitaxel, docetaxel); inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo, epidoxiflotoxinas tales como, por ejemplo, etopósido y etopofos, tenipósido, amsacrina, topotecán, irinotecán, mitoxantrón) y varios agentes quimioterapéuticos tales como amifostina, anagrelid, clodronat, filgrastin, interferón alfa, leucovorin, rituximab, procarbazona, levamisol, mesna, mitotano, pamidronato y porfimer.

40 Otros posibles compañeros de combinación son 2-clorodesoxiadenosina, 2-fluorodesoxicidina, 2-metoxioestradiol, 2C4, 3-aletina, 131-I-TM-601,3CPA, 7-etil-10-hidroxicamptotecina, 16-aza-epotilona B, A 105972, A 204197, aldesleucina, alitretinoína, altretamina, alvocidib, amonafida, antrapirazol, AG-2037, AP-5280, apaziquona, apomina, aransa, arglabina, arzoxifeno, atamestano, atrasentano, auristatina PE, AVLB, AZ10992, ABX-EGF, ARRY-300, ARRY-142886/AZD-6244, ARRY-704/AZD-8330, AS-703026, azacitidina, azaepotilona B, azonafida, BAY-43-9006, BBR-3464, BBR-3576, bevacizumab, dicitrato de biricodar, BCX-1777, bleocina, BLP-25, BMS-184476, BMS-247550, BMS-188797, BMS-275291, BNP-1350, BNP-7787, BIBW 2992 (afatinib), BIBF 1120 (Vargatef™), ácido bleomicinaico, bleomicina A, bleomicina B, briostatina-1, bortezomib, brostalicina, busulfano, el profármaco CA-4, CA-4, CapCell, calcitriol, canertinib, canfosfamida, capecitabina, carboxifalatoplatino, CCI-779, CEP-701, CEP-751, CBT-1 cefixima, ceflatonina, ceftriaxona, celecoxib, celmoleucina, cemadotina, CH4987655/RO-4987655, clorotrianiseno, cilengtida, ciclosporina, CDA-II, CDC-394, CKD-602, clofarabina, colchicina, combretastatina A4, CHS-828, CLL-Thera, CMT-3 criptoficina 52, CTP-37, CP-461, CV-247, cianomorfolinodoxorubicina, citarabina, D 24851, decitabina, desoxorubicina, desoxirubicina, desoxicofomicina, depsipectida, desoxiepotilona B, dexametasona, dexrazoxanet, dietilestilbestrol, diflomotecan, didox, DMDC, dolastatina 10, doranidazol, E7010, E-6201, edatrexat, edotreotida, efaproxiral, eflornitina, EKB-569, EKB-509, elsamitrucina, epotilona B, epratuzumab, ER-86526, erlotinib, ET-18-OCH3, etinilicidina, etinilestradiol, exatecan, mesilato de exatecan, exemestano, exisulind, fenretinida, floxuridina, ácido fólico, FOLFOX, FOLFIRI, formestano, galarrubicina, maltolato de galio, gefinitib, gemtuzumab, gimatecán, glufosfamida, GCS-IOO, el inmunógeno G17DT, GMK, GPX-100, GSK-5126766, GSK-1120212, GW2016, granisetrón, hexametilmelamina, histamina, homoharringtonina, ácido hialurónico, hidroxiourea, caproato de hidroxiprogesterona, ibandronato, ibritumomab, idatrexato, idenestrol, IDN-5109, IMC-1C11, inmunol, indisulam, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interleucina-2, ionafamib, ioproplatino, irofulveno, isohomohalicondrina-B, isoflavona, isotretinoína, ixabepilona, JRX-2, JSF-154, J-107088, estrógenos conjugados, kahalid F, ketoconazol, KW-2170, lobaplatino, leflunomida, lenograstim, leuprolida, leuporrelina, lexidronam, LGD-1550, linezolid, texafirina de lutecio, lometrexol, losoxantrona, LU 223651, lurtotecán, mafosfamida, marimastat, mecloretamina, metiltrestosterona, metilprednisolona, MEN-10755, MDX-H210, MDX-447, MGX, midostaurina, ácido minodrónico, mitomicina, mivobulina, MK-2206, MLN518, motexafina de gadolinio, MS-209, MS-275, MX6,

neridronato, neovastat, nimesulida, nitroglicerina, nolatrexed, norrelina, N-acetilcisteína, 06-bencilguanina, omeprazol, oncofago, ormiplatino, ortataxel, oxantrazol, estrógeno, patupilona, pegfilgrastim, PCK-3145, pegfilgrastim, PBI-1402, PEG-paclitaxel, PEP-005, P-04, PKC412, P54, PI-88, pelitinib, pemetrexed, pentrix, perifosina, alcohol perilílico, PG-TXL, PG2, PLX-4032/RO-5185426, PT-100, picoplatino, oximetilbutirato de pivaloilo, pioxantrona, fenoxodiol O, PKI166, plevitrexed, plicamicina, ácido poliprénico, porfiromicina, prednisona, prednisolona, quinamed, quinupristin, RAF-265, ramosetrón, ranpirnasa, RDEA-119/BAY 869766, análogos de rebecamicina, revimid, RG-7167, rizoxina, rhu-MAb, risedronato, rituximab, rofecoxib, Ro-31-7453, RO-5126766, RPR 109881A, rubidazón, rubitecán, R-flurbiprofeno, S-9788, sabarrubicina, SAHA, sargramostim, satraplatino, SB 408075, SU5416, SU6668, SDX-101, semustin, seocalcitol, SM-11355, SN-38, SN-4071, SR-27897, SR-31747, SRL-172, sorafenib, espiroplatino, escualamina, ácido suberanilhidroxámico, sutent, T 900607, T 138067, TAS-103, tacedinalina, talaporfina, tariquitar, taxotere, taxoprexina, tazaroteno, tegafur, temozolamida, tesmilifeno, testosterona, propionato de testosterona, tesmilifeno, tetraplatino, tetrodotoxina, tezacicabina, talidomida, teralux, terarrubicina, timentacina, tiazofurina, tipifarnib, tirapazamina, tocladesina, tomudex, toremofina, trabectedina, TransMID-107, ácido transretínico, traszutumab, tretinoína, triacetiluridina, triapina, trimetrexato, TLK-286TXD 258, urocidina, valrubicina, vatalanib, vincristina, vinflunina, virulizina, WX-UK1, vectibix, Volasertib (u otros inhibidores de la cinasa de tipo polo), xeloda, XELOX, XL-281, XL-518/R-7420, YM-511, YM-598, ZD-4190, ZD-6474, ZD-4054, ZD-0473, ZD-6126, ZD-9331, ZDI839, zoledronat y zosuquidar.

Algunas preparaciones adecuadas incluyen, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, supositorios, soluciones - particularmente soluciones para inyección (s.c., i.v., i.m.) y para infusión - elixires, emulsiones o polvos dispersables. El contenido del (los) compuesto(s) farmacéuticamente activo(s) debería estar en el intervalo de entre el 0,1 y el 90 % en peso, preferentemente entre el 0,5 y el 50 % en peso de la composición como un todo, es decir, en unas cantidades que sean suficientes para conseguir el intervalo de dosificación especificado continuación. Las dosis especificadas pueden administrarse, si fuera necesario, varias veces a día.

Los comprimidos adecuados pueden obtenerse, por ejemplo, mezclando la(s) sustancia(s) activa(s) con excipientes conocidos, por ejemplo, diluyentes inertes tales como carbonato de calcio, fosfato de calcio o lactosa, disgregantes tales como almidón de maíz o ácido algínico, aglutinantes tales como almidón o gelatina, lubricantes tales como estearato de magnesio o talco y/o agentes de liberación retardada, tales como carboximetil celulosa, acetato de celulosa o acetato de polivinilo. Los comprimidos también pueden comprender varias capas.

Los comprimidos recubiertos pueden ser preparados consecuentemente mediante el recubrimiento de los núcleos producidos de forma análoga a la de los comprimidos con las sustancias usadas normalmente para el recubrimiento de comprimidos, por ejemplo, colidona o goma laca, goma arábiga, talco, dióxido de titanio o azúcar. Para conseguir una liberación retardada o prevenir incompatibilidades, el núcleo también puede consistir en varias capas. De forma análoga, el recubrimiento del comprimido puede consistir en varias capas para conseguir una liberación retardada, posiblemente usando los excipientes mencionados anteriormente para los comprimidos.

Los jarabes o los elixires que contienen las sustancias activas o las combinaciones de las mismas según la invención pueden contener adicionalmente un edulcorante tal como sacarina, ciclamato, glicerol o un azúcar, y un potenciador del sabor, por ejemplo, un saborizante tal como vanilina o extracto de naranja. También pueden contener adyuvantes de suspensión o espesantes tales como carboximetil celulosa de sodio, agentes humectantes tales como, por ejemplo, los productos de la condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno, o conservantes tales como p-hidroxibenzoatos.

Las soluciones para inyección y para infusión se preparan de la forma habitual, por ejemplo, mediante la adición de agentes isotónicos, conservantes tales como p-hidroxibenzoatos, o estabilizantes tales como sales de metales alcalinos del ácido etilendiaminotetraacético, opcionalmente usando emulsionantes y/o dispersantes, mientras que si se usa agua como diluyente, por ejemplo, pueden usarse opcionalmente disolventes orgánicos como agentes de solvatación o auxiliares de disolución, y transferirse a viales o ampollas de inyección o a frascos de infusión.

Las cápsulas que contienen una o más sustancias activas o combinaciones de sustancias activas pueden prepararse, por ejemplo, mezclando las sustancias activas con portadores inertes tales como lactosa o sorbitol e introduciéndolos en cápsulas de gelatina.

Los supositorios adecuados pueden elaborarse, por ejemplo, mezclando con los portadores previstos para este fin, tales como grasas neutras o polietilenglicol o los derivados de los mismos.

Algunos excipientes que pueden usarse incluyen, por ejemplo, agua, disolventes orgánicos farmacéuticamente aceptables tales como parafinas (por ejemplo, fracciones de petróleo), aceites vegetales (por ejemplo, aceite de cacahuete o de sésamo), alcoholes mono- o polifuncionales (por ejemplo, etanol o glicerol), portadores tales como, por ejemplo, polvos minerales naturales (por ejemplo, caolines, arcillas, talco, caliza), polvos minerales sintéticos (por ejemplo, ácido silícico muy dispersado y silicatos), azúcares (por ejemplo, azúcar de caña, lactosa y glucosa) emulsionantes (por ejemplo, lignina, licores de sulfitos de desecho, metil celulosa, almidón y polivinilpirrolidona) y lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, ácido esteárico y lauril sulfato de sodio).

Las preparaciones se administran mediante los métodos habituales, preferentemente por la vía oral o transdérmica, lo más preferentemente por la vía oral. Para la administración por vía oral, los comprimidos pueden contener, por supuesto, aparte de los portadores mencionados anteriormente, aditivos tales como citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato de dicalcio, junto con varios aditivos tales como almidón, preferentemente almidón de patata, gelatina y similares. Además pueden usarse lubricantes tales como estearato de magnesio, lauril sulfato de sodio y talco al mismo tiempo para el proceso de compresión. En el caso de suspensiones acuosas, las sustancias activas pueden combinarse con varios potenciadores del sabor o colorantes, además de los excipientes mencionados anteriormente. Para uso parenteral, pueden usarse soluciones de las sustancias activas con portadores líquidos adecuados.

Sin embargo, a veces puede ser necesario desviarse de las cantidades especificadas, dependiendo del peso corporal, la vía de administración, la respuesta individual al fármaco, la naturaleza de su formulación y el momento o el intervalo a lo largo del cual se administra el fármaco. Por lo tanto, en algunos casos puede ser suficiente usar menos de la dosis mínima dada anteriormente, mientras que en otros casos puede ser necesario exceder el límite superior. Cuando se administran grandes cantidades, puede ser recomendable dividir las dosis en varias dosis más pequeñas y repartidas a lo largo del día.

Los ejemplos de formulación que siguen ilustran la presente invención sin restringir su ámbito:

20 Algunos ejemplos de formulaciones farmacéuticas

A)

<u>Comprimidos</u>	<u>por comprimido</u>
sustancia activa según la fórmula (I)	100 mg
lactosa	140 mg
almidón de maíz	240 mg
polivinilpirrolidona	15 mg
estearato de magnesio	5 mg
	<hr/> 500 mg

Se mezclan entre sí la sustancia activa finamente molida, la lactosa y parte del almidón de maíz. La mezcla se tamiza, después se humedece con una solución de polivinilpirrolidona en agua, se amasa, se granula en húmedo y se seca. Los gránulos, el resto del almidón de maíz y el estearato de magnesio se tamizan y se mezclan entre sí. La mezcla se comprime para producir comprimidos con un tamaño y forma adecuados.

B)

<u>Comprimidos</u>	<u>por comprimido</u>
sustancia activa según la fórmula (I)	80 mg
lactosa	55 mg
almidón de maíz	190 mg
celulosa microcristalina	35 mg
polivinilpirrolidona	15 mg
carboximetil almidón sódico	23 mg
estearato de magnesio	2 mg
	<hr/> 400 mg

Se mezclan entre sí la sustancia activa finamente molida, parte del almidón de maíz, la lactosa, la celulosa microcristalina y la polivinilpirrolidona, la mezcla se tamiza y se trabaja con el resto del almidón de maíz y del agua para formar un granulado que se seca y se tamiza. Se añaden el carboximetil almidón sódico y el estearato de magnesio y se mezclan, la mezcla se comprime para formar comprimidos de un tamaño adecuado.

C)

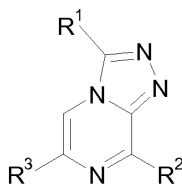
Solución para ampollas

sustancia activa según la fórmula (I)	50 mg
cloruro de sodio	50 mg
agua para inyección	5 ml

La sustancia activa se disuelve en agua a su propio pH, u opcionalmente a un pH de entre 5,5 y 6,5, y se añade cloruro de sodio para hacerla isotónica. La solución obtenida se filtra exenta de pirógenos y el filtrado se transfiere en condiciones asépticas a unas ampollas que a continuación son esterilizadas y precintadas por fusión. Las ampollas contienen 5 mg, 25 mg y 50 mg de la sustancia activa.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



(I)

5

en la que,

- 10 R^1 es -alquilo C_{1-3} o -haloalquilo C_{1-3} ;
 R^2 se selecciona entre $-NHR^4$, -alquilo C_{1-5} , -haloalquilo C_{1-5} , halógeno y -S-alquilo C_{1-3} ;
 R^3 es un heteroarilo de 5-12 miembros, grupo que está sustituido con $-XR^{10}$ y opcionalmente adicionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre R^9 ;
 R^4 se selecciona entre -alquilo C_{1-5} y heterocicloalquilo de 5-12 miembros, heterocicloalquilo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre R^5 ;
15 R^5 se selecciona entre -alquilo C_{1-5} , -haloalquilo C_{1-5} y -alquileo C_{1-3} -O-alquilo C_{1-3} ;
 R^9 se selecciona entre -alquilo C_{1-5} , -O-alquilo C_{1-5} , -N(alquilo C_{1-5})₂, halógeno, -alquileo C_{1-3} -O-alquilo C_{1-3} , -alquileo C_{1-5} -N(alquilo C_{1-5} , -alquilo C_{1-5}), heterocicloalquilo de 5-12 miembros, en el que el grupo heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre =O, -alquilo C_{1-3} , o
20 R^9 se selecciona entre -arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-12 miembros, en el que los grupos arilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente e independientemente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, -alquilo C_{1-3} , -O-alquilo C_{1-3} , -haloalquilo C_{1-3} , -O-haloalquilo C_{1-3} , -N(alquilo C_{1-5} , alquilo C_{1-5}) y -NH-alquilo C_{1-5} ;
X es -alquileo C_{1-3} - u -O-;
 R^{10} es -arilo C_{6-10} o un heteroarilo de 5-12 miembros, pudiendo estar cada uno de los grupos opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, -alquilo C_{1-3} , -O-alquilo C_{1-3} , -haloalquilo C_{1-3} , -O-haloalquilo C_{1-3} ;

25

en el que los compuestos de fórmula (I) pueden estar presentes opcionalmente en forma de sales.

- 30 2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^1 es $-CH_3$.
3. Un compuesto según la reivindicación 1 o 2, en el que R^2 es $-NHR^4$ y R^4 es un heterocicloalquilo de 5-6 miembros, opcionalmente sustituido según se define en la reivindicación 1.
- 35 4. Un compuesto según la reivindicación 3, en el que R^4 es tetrahydrofurano o piperidina, en el que la piperidina está sustituida con un grupo seleccionado entre $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$ y $-(CH_2)_2-O-CH_3$.
5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que R^2 es $-NHR^4$ y R^4 es -alquilo C_{1-3} .
- 40 6. Un compuesto según la reivindicación 5, en el que R^2 es $-NHR^4$ y R^4 es $-CH_3$ o $-CH(CH_3)_2$.
7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que R^2 es -alquilo C_{1-3} .
8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R^3 es un heteroarilo de 5-9 miembros sustituido con $-XR^{10}$ y opcionalmente adicionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre R^9 , en el que R^9 , X y R^{10} se definen como en la reivindicación 1.
- 45 9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que $-XR^{10}$ se selecciona entre $-CH_2$ -fenilo, $-CH(CH_3)$ -fenilo, $-CH_2$ -piridilo, $-CH(CH_3)$ -piridilo, -O-fenilo, estando cada uno de dichos grupos fenilo o piridilo opcionalmente sustituido con -F o $-CH_3$.
- 50 10. Un compuesto según la reivindicación 9, en el que $-XR^{10}$ se selecciona entre $-CH_2$ -fenilo, $-CH_2$ -piridilo, $-CH(CH_3)$ -fenilo, $-CH(CH_3)$ -piridilo, estando cada uno de dichos grupos piridilo o fenilo opcionalmente sustituido con F o $-CH_3$.
- 55 11. Un compuesto según la reivindicación 8, en el que R^3 se selecciona entre pirazolilo, imidazol, bencimidazolilo, imidazopiridina e imidazopirimidina, y R^3 está sustituido con $-XR^{10}$ y R^3 está opcionalmente adicionalmente

sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre R^9 en el que R^9 , X y R^{10} se definen como en la reivindicación 1.

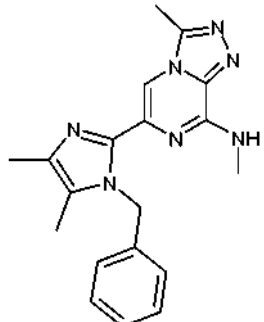
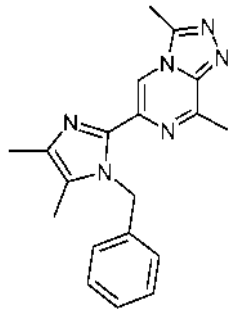
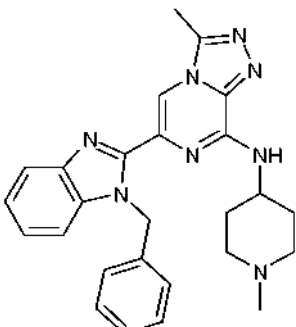
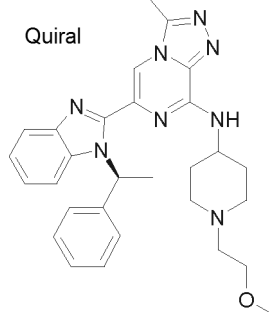
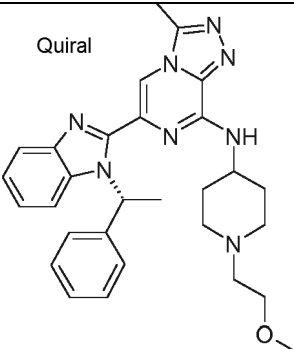
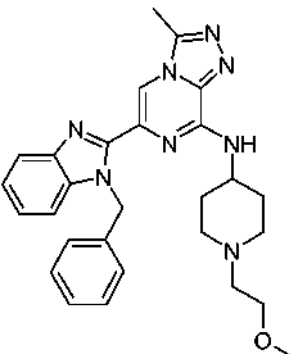
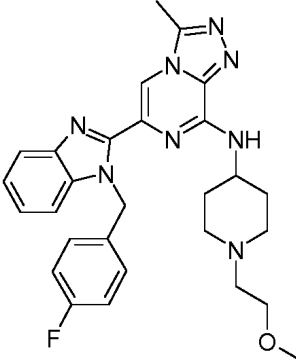
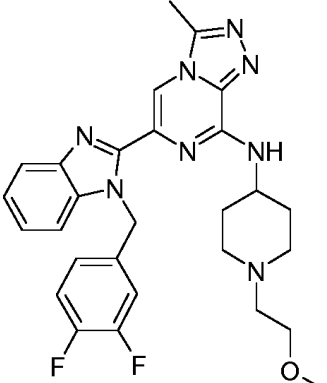
5 12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que R^9 se selecciona independientemente entre -alquilo C_{1-3} , -O- alquilo C_{1-3} , -N(alquilo C_{1-3})₂, fenilo y heterocicloalquilo de 6 miembros, heterocicloalquilo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente =O y -alquilo C_{1-3} .

10 13. Un compuesto según la reivindicación 11, en el que R^3 es imidazopiridina o bencimidazol sustituido con -CH₂-fenilo o -CH₂-piridilo, -CH(CH₃)-piridilo y opcionalmente adicionalmente sustituido con -alquilo C_{1-3} o un heterocicloalquilo de 5-12 miembros en el que el grupo heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre -alquilo C_{1-3} .

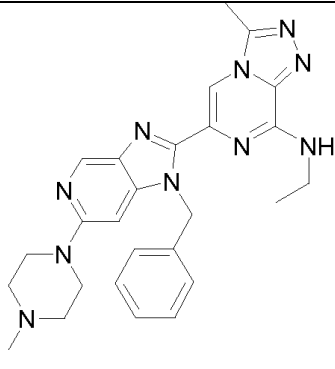
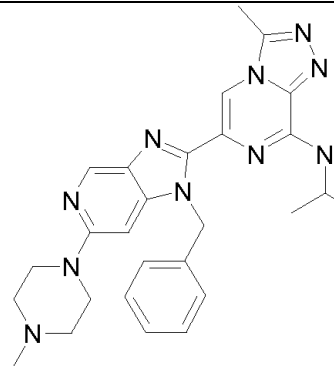
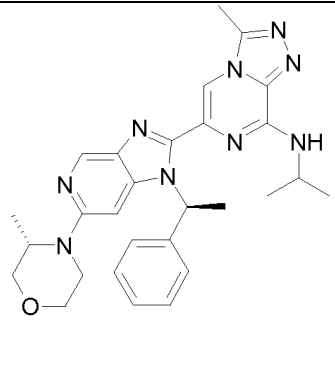
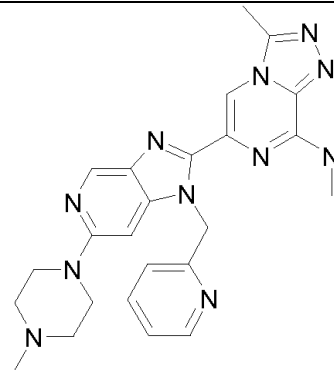
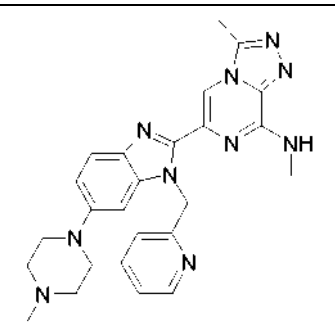
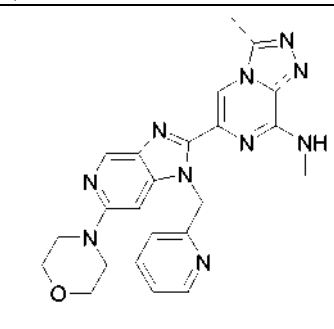
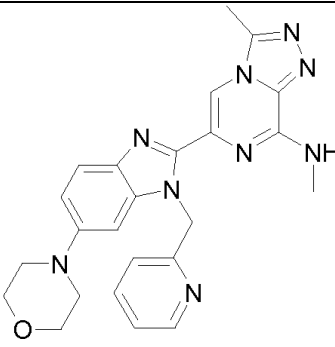
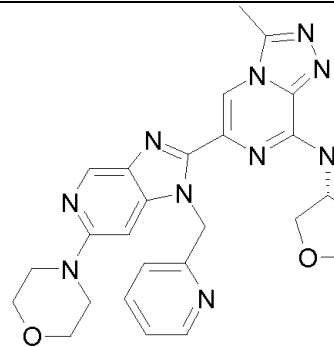
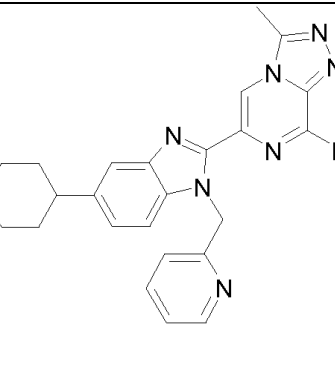
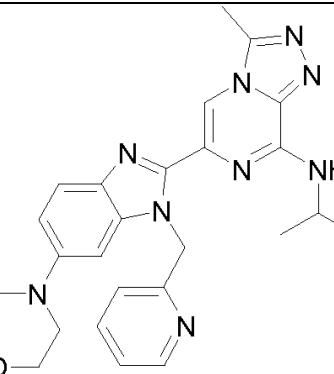
15 14. Un compuesto según la reivindicación 13, en el que R^3 es imidazopiridina o bencimidazol sustituido con -CH₂-fenilo, -CH(CH₃)-piridilo o -CH₂-piridilo y con -CH(CH₃)₂ o morfolinilo o piperazinilo, en el que los grupos morfolinilo o piperazinilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre -alquilo C_{1-3} .

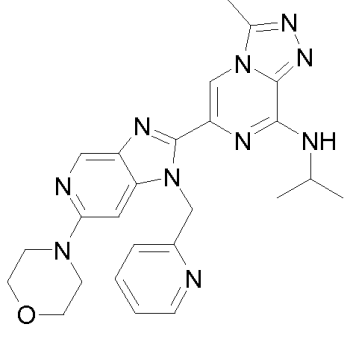
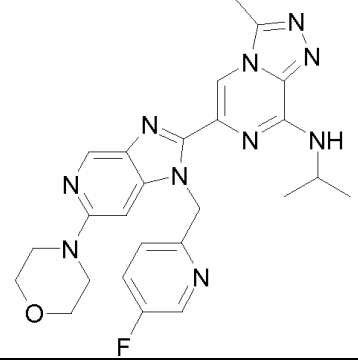
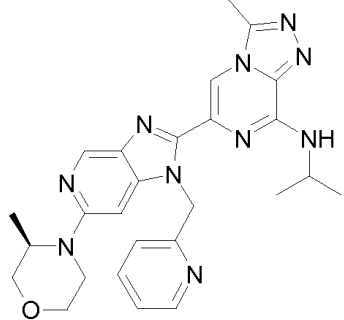
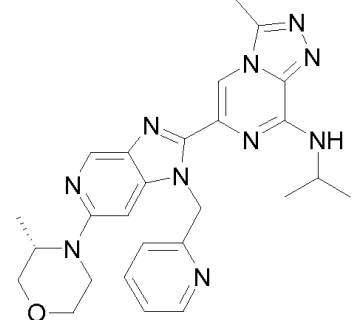
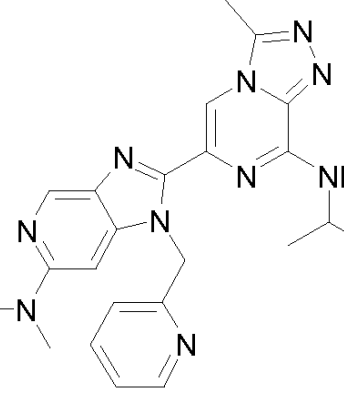
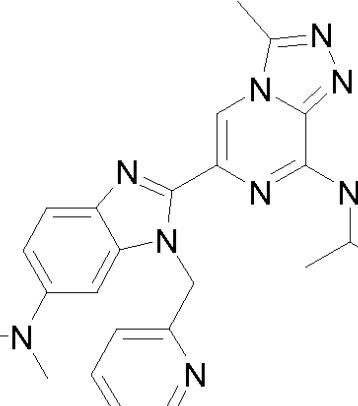
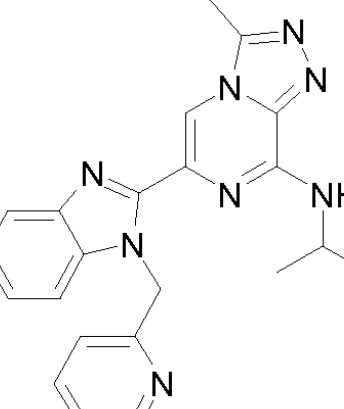
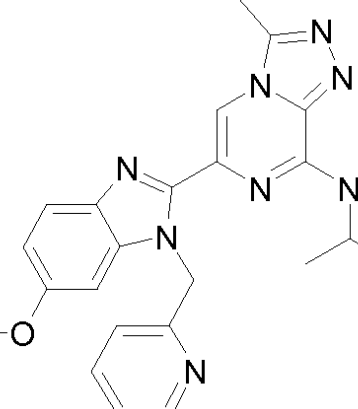
15. Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado entre

Ej. nº	Estructura	Ej. nº	Estructura
I-1		I-2	
I-3		I-4	
II-5		II-1	

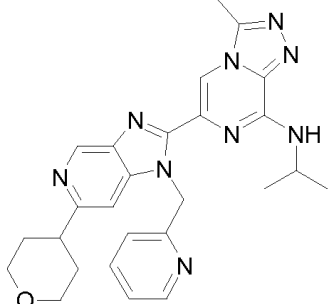
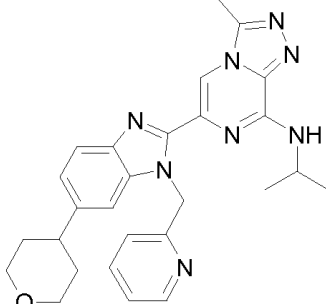
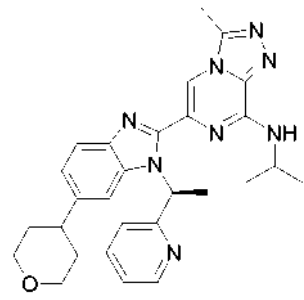
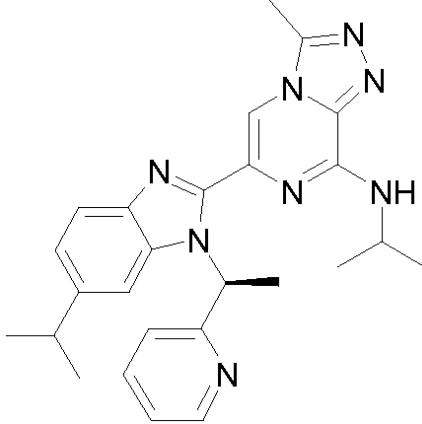
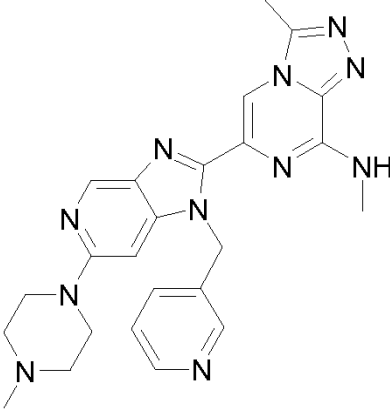
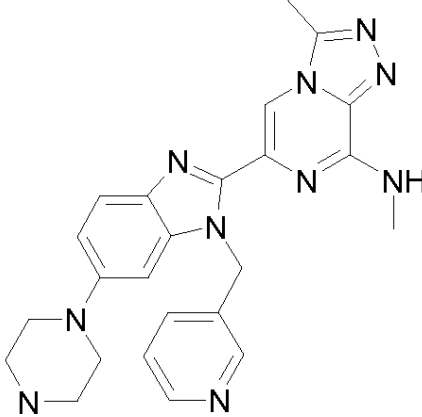
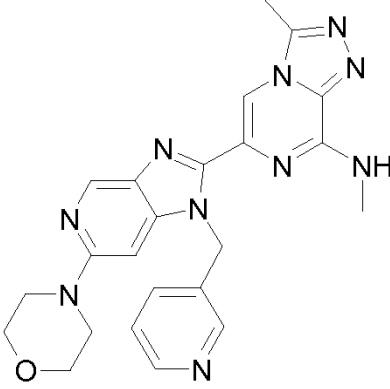
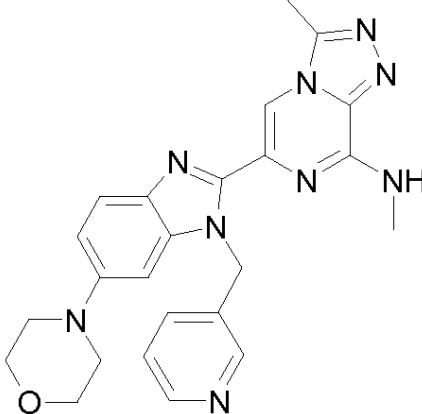
Ej. n°	Estructura	Ej. n°	Estructura
II-2		II-3	
III-1		III-2	<p data-bbox="997 660 1061 689">Quiral</p> 
III-3	<p data-bbox="430 1008 494 1037">Quiral</p> 	III-4	
III-5		III-6	

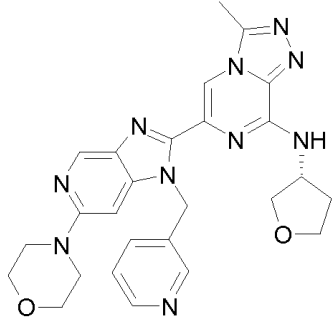
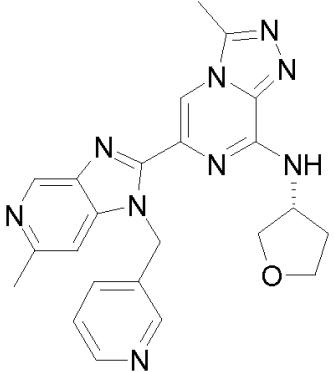
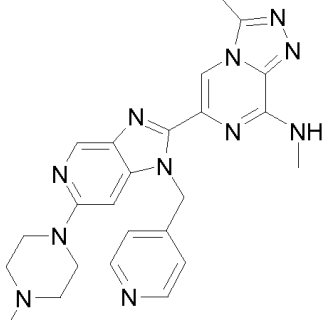
Ej. n°	Estructura	Ej. n°	Estructura
III-7		III-8	
III-9		III-10	
III-11		III-12	
III-13		III-14	
III-15		III-16	

Ej. n°	Estructura	Ej. n°	Estructura
III-17		III-18	
III-19		III-20	
III-21		III-22	
III-23		III-24	
III-25		III-26	

Ej. n°	Estructura	Ej. n°	Estructura
III-27		III-28	
III-29		III-30	
III-31		III-32	
III-33		III-34	

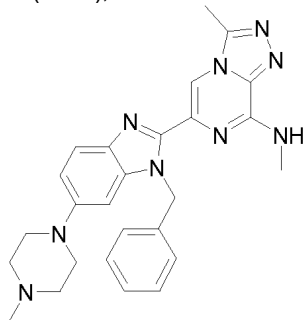
Ej. n°	Estructura	Ej. n°	Estructura
III-35		III-36	
III-37		III-38	
III-39		III-40	
III-41		III-42	

Ej. n°	Estructura	Ej. n°	Estructura
III-43		III-44	
III-45		III-46	
III-47		III-48	
III-49		III-50	

Ej. nº	Estructura	Ej. nº	Estructura
III-51		III-52	
III-53			

en el que el compuesto puede estar presente opcionalmente en forma de una sal del mismo

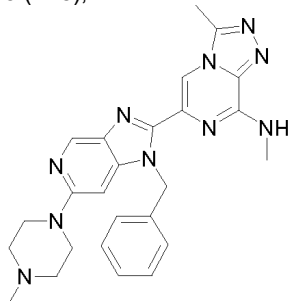
16. Compuesto según la reivindicación 1 o 15 (III-13),



5

en el que el compuesto puede estar presente opcionalmente en forma de una sal del mismo

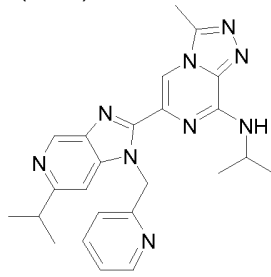
17. Compuesto según la reivindicación 1 o 15 (III-8),



10

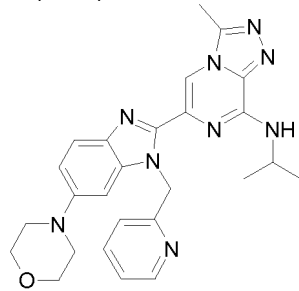
en el que el compuesto puede estar presente opcionalmente en forma de una sal del mismo

18. Compuesto según la reivindicación 1 o 15 (III-40),



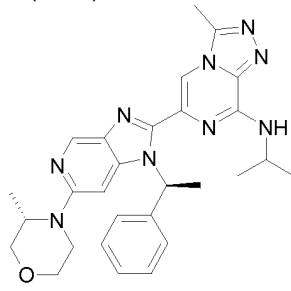
en el que el compuesto puede estar presente opcionalmente en forma de una sal del mismo.

5 19. Compuesto según la reivindicación 1 o 15 (III-26),



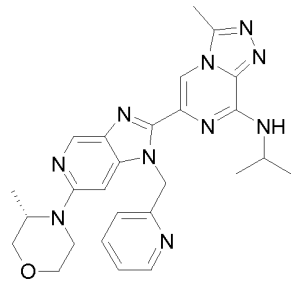
en el que el compuesto puede estar presente opcionalmente en forma de una sal del mismo.

10 20. Compuesto según la reivindicación 1 o 15 (III-19),



en el que el compuesto puede estar presente opcionalmente en forma de una sal del mismo

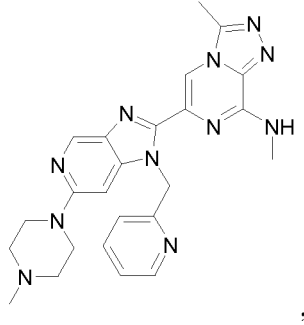
15 21. Compuesto según la reivindicación 1 o 15 (III-30),



en el que el compuesto puede estar presente opcionalmente en forma de una sal del mismo.

20

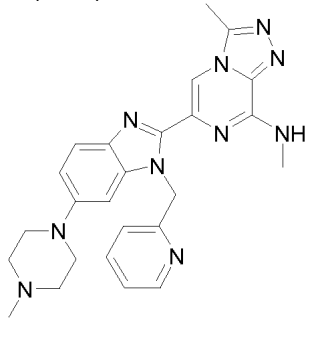
22. Compuesto según la reivindicación 1 o 15 (III-20),



en el que el compuesto puede estar presente opcionalmente en forma de una sal del mismo.

5

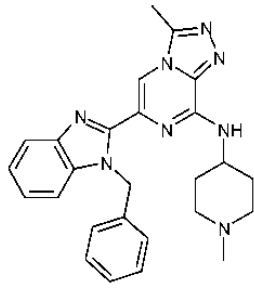
23. Compuesto según la reivindicación 1 o 15 (III-21),



en el que el compuesto puede estar presente opcionalmente en forma de una sal del mismo

10

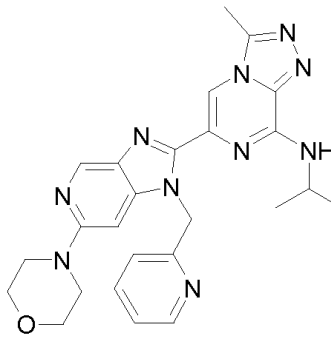
24. Compuesto según la reivindicación 1 o 15 (III-1),



en el que el compuesto puede estar presente opcionalmente en forma de una sal del mismo.

15

25. Compuesto según la reivindicación 1 o 15 (III-27),



en el que el compuesto puede estar presente opcionalmente en forma de una sal del mismo.

20

26. Un compuesto de fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 - o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo - para su uso en el tratamiento y/o la prevención del cáncer.
- 5 27. Un compuesto de fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 o una sal del mismo en forma de hidratos, solvatos o polimorfos.
- 10 28. Preparación farmacéutica que comprende como sustancia activa uno o más compuestos de fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 opcionalmente junto con excipientes y/o portadores convencionales.
- 15 29. Preparación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 - o una de las sales farmacéuticamente aceptables del mismo - y al menos otra sustancia activa citostática o citotóxica, diferente de la fórmula (I).
- 20 30. Un compuesto de fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 - o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo - para su uso como medicamentos.
31. Un compuesto de fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25
- 25 - o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo - para su uso en el tratamiento de neoplasias hematopoyéticas.
32. Un compuesto de fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25
- 30 - o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo - para su uso en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda o del mieloma múltiple.
33. Un compuesto de fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25
- o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo - para su uso en el tratamiento de cáncer de pulmón, de hígado, de colon, de cerebro, de tiroides, de páncreas, de mama, de ovario y de próstata.