



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 326 808**

51 Int. Cl.:
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04749497 .6**
96 Fecha de presentación : **29.03.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1608656**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.12.2005**

54 Título: **Compuestos de imidazotriazina para el tratamiento de enfermedades cancerosas.**

30 Prioridad: **01.04.2003 US 459293 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.10.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.10.2009

73 Titular/es: **SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION**
One Franklin Plaza
Philadelphia, Pennsylvania 19101, US

72 Inventor/es: **Cheung, Mui;**
King, Nigel Paul;
Kuntz, Kevin Wayne;
Mook, Robert Anthony Jr.;
Pobanz, Mark, Andrew;
Salovich, James Michael y
Wilson, Brian John

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 326 808 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de imidazotriazina para el tratamiento de enfermedades cancerosas.

5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos, a formulaciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y al uso de estos compuestos en terapia. Más particularmente, la presente invención se refiere a nuevos compuestos y a procedimientos para tratar afecciones mediadas por las quinasas tipo polo, neoplasias susceptibles y otras afecciones. Las quinasas tipo polo ("PLK") son serina/treonina quinasas conservadas evolutivamente que desempeñan papeles críticos en la regulación de procesos en el ciclo celular. La PLK desempeña un papel en la entrada y en la salida de la mitosis en diversos organismos desde levaduras hasta células de mamífero. La PLK incluye PLK1, PLK2 y PLK3.

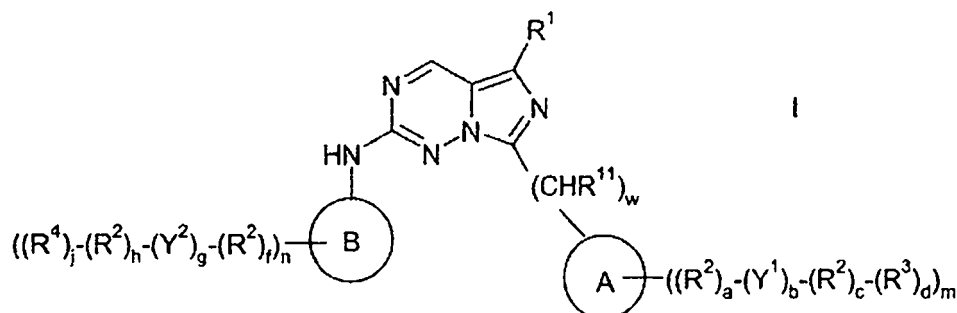
15 Se sabe que las quinasas de tipo polo son esenciales para la mitosis en levaduras, *Drosophila* y *Xenopus*. Por ejemplo, los mutantes de los genes de PLK homólogos en estos organismos dan como resultado husos mitóticos desordenados, y en mutaciones en *Drosophila* pueden ser letales para los embriones. Los experimentos de interferencia de ARN en *polo* *Drosophila* de han demostrado que la eliminación de *polo* en células S2 da como resultado una detención en G2/M y apoptosis. La PLK1 es la homóloga humana de *polo* de *Drosophila*. Se cree que está implicada en la entrada en la mitosis a través de la activación de *cdk1* por fosforilación y activación de la fosfatasa *cdc25C*, que a su vez elimina los fosfatos inhibidores de *cdk1*. Esto establece un bucle de activación para *cdk1* que conduce a la entrada en la mitosis. La PLK1 también fosforila la ciclina B1, la ciclina asociada a *cdk1*, dando como resultado la localización nuclear. Durante la mitosis, se ha demostrado que la PLK1 desempeña un papel en la maduración del centrosoma y la dinámica de microtúbulos implicadas en la formación del huso mitótico. La PLK1 también está implicada en la salida de las células de la mitosis por fosforilación y activación de subunidades del complejo promotor de la anafase (*cdc16* y *cdc27*). La PLK1 también fosforila proteínas cohesina que mantienen unidas las cromátidas hermanas, exponiendo sitios de escisión de separasa, y permitiendo la separación de las cromátidas hermanas durante la anafase. La PLK1 también puede desempeñar un papel en la citocinesis por medio de la fosforilación de la proteína motora tipo quinesina MKLP1. Por lo tanto, la inhibición de PLK1 tiene el potencial de interferir con varias fases de la mitosis. La expresión y la actividad de la proteína PLK aumenta durante el ciclo celular, alcanzando su máximo durante la mitosis cuando también se fosforila hasta el máximo. El ARNm de PLK1 está muy expresado en células con un alto índice mitótico. La PLK2 (quinasa inducible en suero, SNK) y la PLK3 (quinasa inducible por el Factor de Crecimiento Fibroblástico, FNK) se identificaron originariamente como genes tempranos inmediatos. La PLK2 no está muy bien caracterizada, pero la PLK3 parece estar implicada en la regulación de la progresión del ciclo celular a través de la fase M, aunque funciona de forma diferente a la PLK1. Un trabajo recién publicado sugiere que la PLK3 desempeña un papel importante en la regulación de la dinámica de los microtúbulos y la función del centrosoma durante la mitosis.

40 La sobreexpresión de PLK1 parece estar fuertemente asociada con las células neoplásicas (incluyendo cánceres). Un estudio publicado ha demostrado altos niveles de expresión de ARN de PLK1 en >80% de los tumores de pulmón y de mama, con escasa o ninguna expresión en el tejido normal adyacente. Varios estudios han demostrado correlaciones entre la expresión de PLK, el grado histológico y el pronóstico en varios tipos de cáncer. Se encontraron correlaciones significativas entre los porcentajes de células positivas para PLK y el grado histológico de cáncer de ovario y endometrio ($P < 0,001$). Estos estudios indicaron que PLK se expresa fuertemente en células de carcinoma endometrial invasivo y que esto podía reflejar el grado de malignidad y proliferación en el carcinoma endometrial. Usando un análisis de RT-PCR, se detectó una sobreexpresión de PLK en el 97% de los carcinomas esofágicos y el 73% de los carcinomas gástricos en comparación con los tejidos normales correspondientes. Además, los pacientes con altos niveles de sobreexpresión de PLK en carcinoma esofágico representaban un grupo de pronóstico significativamente peor que los que tenían bajos niveles de sobreexpresión de PLK. En los cánceres de cabeza y cuello, se observó una expresión elevada de ARNm de PLK1 en la mayoría de los tumores; un análisis de Kaplan-Meier demostró que los pacientes con niveles moderados de expresión de PLK1 sobrevivían durante más tiempo que los que tenían altos niveles de expresión de PLK1. El análisis de pacientes con carcinoma de pulmón no microcítico mostró resultados similares relacionados con la expresión de PLK1.

55 La interrupción de la mitosis con fármacos anti-microtúbulos ha sido una estrategia satisfactoria en la quimioterapia del cáncer. Los taxanos y los alcaloides de la vinca se han usado eficazmente en la clínica, pero tienen efectos secundarios indeseables. Además, muchos tumores parecen tener puntos de control del ciclo celular G2/M debilitados; respuesta a la interrupción mitótica, estos tumores intentan evitar la mitosis, conduciendo a catástrofe mitótica y muerte celular. Varios estudios sugieren que la interrupción de la mitosis dirigiéndose a PLK puede ser una estrategia factible para la destrucción selectiva de células tumorales. Sigue existiendo la necesidad en la técnica de nuevas estrategias para el tratamiento de neoplasias.

Breve sumario de la invención

De acuerdo con un primer aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I):



en la que:

20 R¹ es alquilo;

w es 0 ó 1;

25 R¹¹ es H o alquilo C₁₋₃;

el Anillo A se selecciona entre el grupo constituido por cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heterociclo de 5-13 miembros y heteroarilo de 5-13 miembros;

30 el Anillo B se selecciona entre el grupo constituido por cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heterociclo de 5-13 miembros y heteroarilo de 5-13 miembros;

a, b, c, f, g y h son iguales o diferentes y cada uno es independientemente 0 ó 1;

35 d y j son iguales o diferentes y son independientemente 1 ó 2;

cada R² es igual o diferente y se selecciona independientemente entre el grupo constituido por alquileo, alqueni-
leno y alquinileno;

40 Y¹ e Y² son iguales o diferentes y cada uno se selecciona independientemente entre el grupo constituido por -O-,
-S(O)_q- y -N(R⁵)-; q es 0, 1 ó 2;

45 cada R³ y R⁴ es igual o diferente y cada uno se selecciona independientemente entre el grupo constituido por H,
halo, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, Ph, Het, -COR⁵, -CSR⁵, -CO₂R⁵, -COPh, -CO₂Ph,
-C(O)Het, -C(O)NR⁵R⁶, -C(S)NR⁵R⁶, -C(=NR⁵)R⁶, -C(=NR⁵)NR⁵R⁶, -CR⁵=N-OR⁶, -OR⁵, -OCOR⁵, -S(O)_pR⁵, -S
(O)₂OH, -S(O)_pNR⁵R⁶, -NR⁵R⁶, -NR⁵COR⁶, -NR⁵CO₂R⁶, -NR⁵SO₂R⁶, -NO₂, -CN, -SCN y -N₃;

cada p es igual o diferente y es 0, 1 ó 2;

m y n son iguales o diferentes y cada uno es independientemente 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

50 cada R⁵ y cada R⁶ son iguales o diferentes y cada uno se selecciona independientemente entre el grupo constituido
por H, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo y cicloalqueno;

55 Ph es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por
halo, alquilo, -CO₂R⁵, -OR⁵, -SO₂R⁵, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁵R⁶, -R²-(NR⁵R⁶)CO₂R⁵, Het, -R²-Het, -CN y -N₃; y

60 Het es un grupo heterociclo o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos
seleccionados entre el grupo constituido por N, O y S opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes
seleccionados entre el grupo constituido por halo, alquilo, -CO₂R⁵, -C(O)NR⁵R⁶, -OR⁵, -SO₂R⁵, -SO₂NR⁵R⁶,
-NR⁵R⁶, oxo, -CN y -N₃;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

65 En otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de
fórmula (I). En una realización, la composición farmacéutica comprende además un vehículo, diluyente o excipiente
farmacéuticamente aceptable.

ES 2 326 808 T3

En un tercer aspecto, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una afección mediada por PLK en un animal que lo necesita.

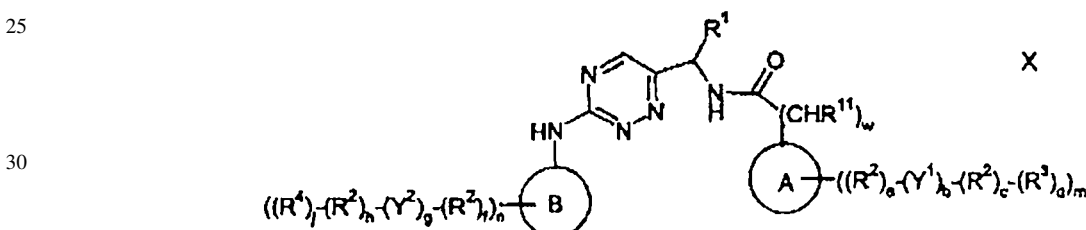
5 En un cuarto aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una neoplasia susceptible en un animal que lo necesita. La neoplasia puede seleccionarse entre el grupo constituido por cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, linfoma, leucemia, cáncer endometrial, melanoma, carcinoma gástrico, cáncer pancreático, cáncer de ovario, carcinoma escamoso, carcinoma de la cabeza y el cuello y carcinoma esofágico.

10 En un quinto aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la proliferación celular inapropiada en un animal que lo necesita.

15 En un sexto aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo en la preparación de un medicamento para inhibir la proliferación de una célula.

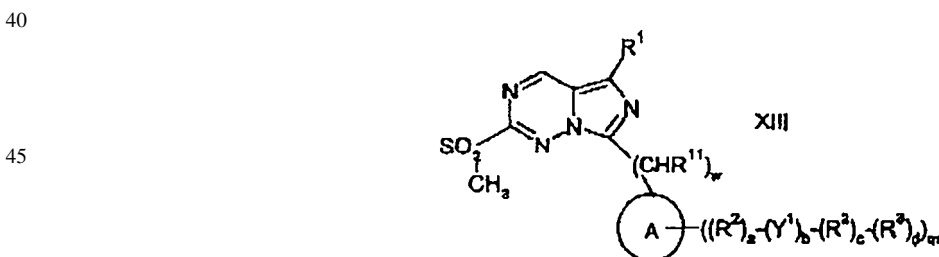
20 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo en la preparación de un medicamento para inhibir la mitosis en una célula.

En otro aspecto, se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I). El procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (X):



35 con un reactivo de ciclación.

En otro aspecto, la presente invención proporciona otro procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I). El procedimiento comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XIII):



50 con un compuesto de fórmula (VI):



En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar ciertos compuestos de fórmula (I) en la que:

65 el Anillo A se selecciona entre el grupo constituido por cicloalquilo, arilo, heterociclo de 5-13 miembros y heteroarilo de 5-13 miembros;

ES 2 326 808 T3

cada R^2 es igual o diferente y es alquileo;

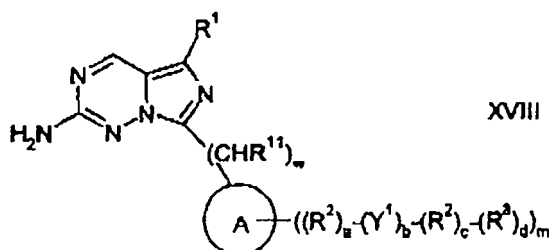
cada R^3 y R^4 es igual o diferente y cada uno se selecciona independientemente entre el grupo constituido por H, halo, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, Ph, Het, $-OR^5$, $-S(O)_pR^5$, $-S(O)_2OH$, $-S(O)_pNR^5R^6$, $-NR^5R^6$ y $-NR^5SO_2R^6$;

cada R^5 y cada R^6 son iguales o diferentes y cada uno se selecciona independientemente entre el grupo constituido por H, alquilo y cicloalquilo;

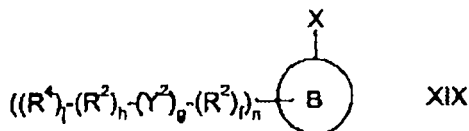
Ph es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por halo, alquilo, $-OR^5$, $-SO_2R^5$, $-SO_2NR^5R^6$, $-NR^5R^6$, Het y $-R^2$ Het; y

Het es un grupo heterociclo o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo constituido por N, O y S opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por halo, alquilo, $-OR^5$, $-SO_2R^5$, $-SO_2NR^5R^6$, $-NR^5R^6$ y oxo.

El procedimiento comprende acoplar un compuesto de fórmula (XVIII):



con un compuesto de fórmula (XIX):



en la que X es Cl, Br, I o triflato.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto radiomarcado de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo. En una realización, la presente invención proporciona un compuesto tritiado de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo. En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto biotinilado de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo para el uso en terapia.

En otro aspecto más, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo para el uso en el tratamiento de una afección mediada por PLK en un animal.

En otro aspecto más, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo para el uso en el tratamiento de una neoplasia susceptible a PLK en un animal.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo para el uso en el tratamiento de una afección mediada por PLK caracterizada por una proliferación celular inapropiada.

En otro aspecto más, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo para el uso en la inhibición de la proliferación de una célula, en el que dicho compuesto inhibe la PLK.

En otro aspecto más, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo para el uso en la inhibición de la mitosis en una célula, en el que dicho compuesto inhibe PLK.

ES 2 326 808 T3

En otro aspecto más, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo para preparación de un medicamento para el tratamiento de una afección mediada por PLK en un animal.

5 En otro aspecto más, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una neoplasia susceptible a PLK en un animal.

10 En otro aspecto más, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una afección mediada por PLK caracterizada por una proliferación celular inapropiada en un animal.

15 En otro aspecto más, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo para la preparación de un medicamento para inhibir la proliferación de una célula, en el que dicho compuesto inhibe la PLK.

20 En otro aspecto más, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo para la preparación de un medicamento para inhibir la mitosis en una célula, donde dicho compuesto inhibe la PLK.

En otro aspecto más, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) para el uso en el tratamiento de una neoplasia susceptible a PLK en un animal.

Descripción detallada de la invención

25 Como se usan en este documento, las expresiones “un compuesto de la invención” o “un compuesto de fórmula (I)” se refieren a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo. De forma similar, con respecto a intermedios aislables tales como, por ejemplo, compuestos de fórmula (V), (VII), (VIII), (X) (XI), (XII), (XIII), (XIV), (XV), (XVI), (XVII) y (XVIII), la expresión “un compuesto de fórmula (*número*)” se refiere a un compuesto que tiene esa fórmula o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo.

30 Como se usan en este documento, los términos “alquilo” (y “alquilen”) se refieren a cadenas de hidrocarburos lineales o ramificadas que contienen de 1 a 8 átomos de carbono (a menos que se especifique un número diferente de átomos). Los ejemplos de “alquilo” que se usan en este documento incluyen, pero sin limitación metilo, etilo, *n*-propilo, *n*-butilo, *n*-pentilo, isobutilo, isopropilo, y *tert*-butilo. Los ejemplos de “alquilen”, como se usa en este documento incluyen, pero sin limitación, metileno, etileno, propileno, butileno e isobutileno. Los términos “alquilo” y “alquilen” también incluyen alquilo sustituido y alquilen sustituido. Los grupos alquilo o alquilen pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con halógeno. Por lo tanto, el término “alquilo” incluye trifluorometilo y trifluoroetilo, entre otros alquilos halogenados.

35 Como se usan en este documento, los términos “alqueno” y “alqueno” se refieren a cadenas de hidrocarburos lineales o ramificadas que contienen de 2 a 8 átomos de carbono (a menos que se especifique un número diferente de átomos) y al menos uno y hasta tres dobles enlaces carbono-carbono. Los ejemplos de “alqueno” como se usan en este documento incluyen, pero sin limitación, etenilo y propenilo. Los términos “alqueno” y “alqueno” también incluyen alqueno sustituido y alqueno sustituido. Los grupos alqueno o alqueno pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con halógeno.

40 Como se usan en este documento, los términos “alquino” y “alquino” se refieren a cadenas de hidrocarburos lineales o ramificadas que contienen de 2 a 8 átomos de carbono (a menos que se especifique un número diferente de átomos) y al menos uno hasta tres triples enlaces carbono-carbono. Los ejemplos de “alquino” como se usan en este documento incluyen, pero sin limitación, etinilo y propinilo. Los términos “alquino” y “alquino” también incluyen alquino sustituido y alquino sustituido. Los grupos alquino y alquino pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con halógeno.

45 Como se usa en este documento, el término “cicloalquilo” se refiere a anillos no aromáticos carbocíclicos monocíclicos que tienen de 3 a 8 átomos de carbono (a menos que se especifique un número diferente de átomos) y que no tienen dobles enlaces carbono-carbono. El término “cicloalquilo” incluye a modo de ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. El término “cicloalquilo” también incluye cicloalquilo sustituido. El cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido en cualquier carbono disponible con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halo alquilo C₁₋₃ (incluyendo perhaloalquilo, por ejemplo, perfluoroalquilo), -OH, -O-alquilo C₁₋₃, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₃) -N(alquilo C₁₋₃)₂, oxo, -CN y -N₃. Los grupos cicloalquilo particulares incluyen cicloalquilo C₃₋₆ y cicloalquilo C₃₋₆ sustituido.

50 Como se usa en este documento, el término “cicloalqueno” se refiere a un anillo no aromático carbocíclico monocíclico que tiene de 3 a 8 átomos de carbono (a menos que se especifique un número diferente de átomos) y hasta 3 dobles enlaces carbono-carbono. El término “cicloalqueno” incluye a modo de ejemplo ciclobutenilo, ciclohexenilo y ciclohexenilo. El término “cicloalqueno” también incluye cicloalqueno sustituido. El cicloalqueno

ES 2 326 808 T3

puede estar opcionalmente sustituido en cualquier carbono disponible con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halo alquilo C₁₋₃ (incluyendo perhaloalquilo, por ejemplo, perfluoroalquilo), -OH, -O-alquilo C₁₋₃, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₃), -N(alquilo C₁₋₃)₂, oxo, -CN y -N₃.

5 Los términos “halo” y “halógeno” se refieren a flúor, cloro, bromo y yodo.

El término “oxo”, como se usa en este documento, se refiere al grupo =O unido directamente a un átomo de carbono de un anillo hidrocarbonado (es decir, anillo de cicloalqueno, arilo, heterociclo o heteroarilo) así como -N-óxidos, sulfonas y sulfóxidos donde la N o S son átomos de un anillo heterocíclico o heteroarilo.

10

El término “arilo” se refiere grupos carbocíclicos monocíclicos y grupos carbocíclicos bicíclicos condensados que tienen de 6 a 13 átomos de carbono (a menos que se especifique un número diferente de átomos) y que tienen al menos un anillo aromático. Los ejemplos de grupos arilo particulares incluyen, pero sin limitación fenilo y naftilo.

15

Los términos “heterociclo” y “heterocíclico” se refieren a grupos no aromáticos monocíclicos saturados o insaturados y grupos no aromáticos bicíclicos condensados saturados o insaturados que tienen el número especificado de elementos y que contienen 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S (a menos que se especifique un número diferente de heteroátomos). Los ejemplos de grupos heterocíclicos particulares incluyen, pero sin limitación, tetrahidrofurano, dihidropirano, tetrahidropirano, pirano, oxetano, tietano, 1,4-dioxano, 1,3-dioxano, 1,3-dioxalano, piperidina, piperazina, tetrahidropirimidina, pirrolidina, morfolina, tiomorfolina, tiazolidina, oxazolidina, tetrahidropirano, tetrahidrotiofeno y similares.

20

El término “heteroarilo” se refiere a grupos aromáticos monocíclicos y grupos bicíclicos condensados en los que al menos un anillo es aromático, que tiene el número especificado de elementos y que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S (a menos que se especifique un número diferente de heteroátomos). Los ejemplos de grupos heteroarilo particulares incluyen, pero sin limitación, furano, tiofeno, pirrol, imidazol, pirazol, triazol, tetrazol, tiazol, oxazol, isoxazol, oxadiazol, tiadiazol, isotiazol, piridina, piridazina, pirazina, pirimidina, quinolina, isoquinolina, benzofurano, benzotiofeno, indol, e indazol.

25

30

El término “elementos” (y variantes del mismo, por ejemplo, “formado por elementos”) en el contexto de grupos heterocíclico y heteroarilo se refiere a los átomos totales, carbono y heteroátomos N, O y/o S, que forman el anillo. Por lo tanto, un ejemplo de un anillo heterocíclico de 6 elementos es piperidina y un ejemplo de un anillo heteroarilo de 6 elementos es piridina.

35

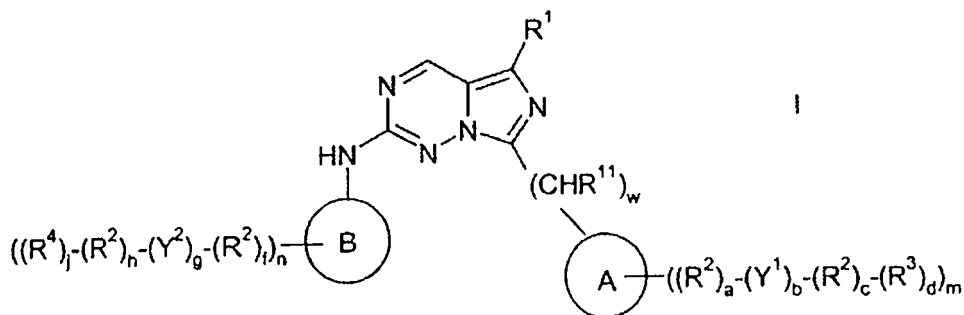
Como se usa en este documento, el término “opcionalmente” significa que el acontecimiento o acontecimientos descritos posteriormente pueden o no suceder e incluye tanto el acontecimiento o acontecimientos que suceden como el acontecimiento o acontecimientos que no suceden.

La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I):

40

45

50



55 en la que:

R¹ es alquilo;

w es 0 ó 1;

60

R¹¹ es H o alquilo C₁₋₃;

el Anillo A se selecciona entre el grupo constituido por cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heterociclo de 5-13 miembros y heteroarilo de 5-13 miembros;

65

el Anillo B se selecciona entre el grupo constituido por cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heterociclo de 5-13 miembros y heteroarilo de 5-13 miembros;

ES 2 326 808 T3

a, b, c, f, g y h son iguales o diferentes y cada uno es independientemente 0 ó 1;

d y j son iguales o diferentes y son independientemente 1 ó 2;

5 cada R² es igual o diferente y se selecciona independientemente entre el grupo constituido por alquileo, alqueni-
leno y alquinileno;

Y¹ e Y² son iguales o diferentes y cada uno se selecciona independientemente entre el grupo constituido por -O-,
-S(O)_q- y -N(R⁵)-;

10 q es 0, 1 ó 2;

15 cada R³ y R⁴ es igual o diferente y cada uno se selecciona independientemente entre el grupo constituido por H,
halo, alquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalqueniilo, Ph, Het, -COR⁵, -CSR⁵, -CO₂R⁵, -COPh, -CO₂Ph,
-C(O)Het, -C(O)NR⁵R⁶, -C(S)NR⁵R⁶, -C(=NR⁵)R⁶, -C(=NR⁵)NR⁵R⁶, -CR⁵=N-OR⁶, -OR⁵, -OCOR⁵, -S(O)_pR⁵, -S
(O)₂OH, -S(O)_pNR⁵R⁶, -NR⁵R⁶, -NR⁵COR⁶, -NR⁵CO₂R⁶, -NR⁵SO₂R⁶, -NO₂, -CN, -SCN y -N₃;

cada p es igual o diferente y es 0, 1 ó 2;

20 m y n son iguales o diferentes y cada uno es independientemente 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

cada R⁵ y cada R⁶ son iguales o diferentes y cada uno se selecciona independientemente entre el grupo constituido
por H, alquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloalqueniilo;

25 Ph es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por
halo, alquilo, -CO₂R⁵, -CR⁵, -SO₂R⁵, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁵R⁶, -R²-(NR⁵R⁶)CO₂R⁵, Het, -R²-Het, -CN y -N₃; y

30 Het es un grupo heterociclo o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos
seleccionados entre el grupo constituido por N, O y S opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes
seleccionados entre el grupo constituido por halo, alquilo, -CO₂R⁵, -C(O)NR⁵R⁶, -OR⁵, -SO₂R⁵, -SO₂NR⁵R⁶,
-NR⁵R⁶, oxo, -CN y -N₃;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

35 En una realización, se definen los compuestos de fórmula (I) en la que R¹ es alquilo C₁₋₃. En una realización
particular, R¹ se selecciona entre el grupo constituido por metilo, etilo e isopropilo, o cualquier subconjunto de los
mismos. En una realización, R¹ es metilo.

40 En una realización, se definen los compuestos de fórmula (I) en la que w es 0, es decir, el Anillo A se une directa-
mente al anillo de imidazotriazina. En otra realización, se define el compuesto de fórmula (I) en la que w es 1. En la
realización en la que w es 1, R¹¹ es H o alquilo C₁₋₃. En una realización en la que w es 1, R¹¹ es alquilo C₁₋₃. En una
realización particular, R¹¹ es metilo.

45 En una realización, el Anillo A se selecciona entre el grupo constituido por cicloalquilo C₅₋₆, cicloalqueniilo C₅₋₆,
fenilo, heterociclo de 5-9 miembros y heteroarilo de 5-9 miembros, o cualquier subconjunto de los mismos. En una
realización, el Anillo A se selecciona entre el grupo constituido por cicloalquilo C₅₋₆, cicloalqueniilo C₅₋₆, fenilo, hete-
rociclo de 5-9 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, y heteroarilo de 5-9 miembros
que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, o cualquier subconjunto de los mismos. Los ejemplos
específicos de restos que definen el Anillo A dentro de los compuestos de fórmula (I) incluyen, pero sin limitación,
50 ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, fenilo, indeno, naftilo, pirrolidina, pirrolina, imidazolidina, imidazolina, pi-
razolina, pirazolidina, piperidina, dioxolano, dioxano, morfolina, ditiano, tiomorfolina, piperazina, furano, tiofeno,
pirrol, oxazol, tiazol, imidazol, pirazol, isoxazol, isotiazol, pirano, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, triazina,
indolizina, indol, isoindol, indolina, benzofurano, benzodioxolano, benzotiofeno, indazol, bencimidazol, benzotiazol,
purina, quinolizina, quinolina e isoquinolina.

55 En una realización, se definen los compuestos de fórmula (I) en la que el Anillo A se selecciona entre el grupo
constituido por arilo y heteroarilo de 5-13 miembros. En una realización, el Anillo A se selecciona entre el grupo
constituido por ciclohexilo, ciclohexenilo, fenilo, furano, tiofeno, pirrol, piridina, isoindol, quinolina, benzodioxolano,
indol y pirimidina, o cualquier subconjunto de los mismos. En una realización, el Anillo A se selecciona entre el grupo
60 constituido por fenilo, tiofeno, piridina y pirimidina, o cualquier subconjunto de los mismos. En una realización, el
Anillo A es arilo. En una realización particular, el Anillo A es fenilo.

65 En una realización, el Anillo B se selecciona entre el grupo constituido por cicloalquilo C₅₋₆, cicloalqueniilo C₅₋₆,
fenilo, heterociclo de 5-9 miembros y heteroarilo de 5-9 miembros, o cualquier subconjunto de los mismos. En una
realización, el Anillo B se selecciona entre el grupo constituido por cicloalquilo C₅₋₆, cicloalqueniilo C₅₋₆, fenilo, hete-
rociclo de 5-9 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, y heteroarilo de 5-9 miembros
que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, o cualquier subconjunto de los mismos. Los ejemplos
específicos de los restos que definen el Anillo B dentro de los compuestos de fórmula (I) incluyen, pero sin limita-

ción, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, fenilo, indeno, naftilo, pirrolidina, pirrolina, imidazolidina, imidazolina, pirazolina, pirazolidina, piperidina, dioxolano, dioxano, morfolina, ditiano, tiomorfolina, piperazina, furano, tiofeno, pirrol, oxazol, tiazol, imidazol, pirazol, isoxazol, isotiazol, pirano, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, triazina, indolizina, indol, isoindol, indolina, benzofurano, benzodioxolano, benzotiofeno, indazol, bencimidazol, benzotiazol, purina, quinolizina, quinolina, e isoquinolina. En una realización, el Anillo B se selecciona entre el grupo constituido por fenilo y heteroarilo de 5-9 miembros, o cualquier subconjunto de los mismos. En una realización, el Anillo B se selecciona entre el grupo constituido por fenilo y heteroarilo de 5-9 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, o cualquier subconjunto de los mismos. En una realización, el Anillo B se selecciona entre el grupo constituido por fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, o cualquier subconjunto de los mismos.

En una realización, se definen los compuestos de fórmula (I) en la que el Anillo B se selecciona entre el grupo constituido por arilo y 5-6 miembros heteroarilo. En una realización, el Anillo B se selecciona entre el grupo constituido por fenilo, furano, tiofeno, pirrol, piridina, pirimidina y benzodioxolano, o cualquier subconjunto de los mismos. En una realización, el Anillo B se selecciona entre el grupo constituido por fenilo, piridina y pirimidina, o cualquier subconjunto de los mismos. En una realización, el Anillo B es arilo. En una realización particular, el Anillo B es fenilo.

m se define de una manera coherente con la definición del Anillo A. En una realización, se definen los compuestos de fórmula (I) en la que m es 0, 1, 2 ó 3. En una realización m es 0, 1 ó 2. En una realización, m es 1, 2 ó 3. En una realización particular, m es 1 ó 2. En una realización particular, m es 1.

n se define de una manera coherente con la definición de Anillo B. En una realización, se definen los compuestos de fórmula (I) en la que n es 0, 1, 2 ó 3. En una realización, n es 1, 2 ó 3. En una realización particular, n es 2 ó 3. En una realización particular, n es 3.

En una realización de la presente invención, a es 0. En una realización de la presente invención, f es 0. En una realización, c es 0. En una realización, h es 0.

En realizaciones particulares, en las que uno cualquiera o más de a, c, f y h es s 1, cada R² es igual o diferente y se selecciona independientemente entre el grupo constituido por alquileo y alquenileno. En una realización particular, cada R² es igual o diferente y se selecciona independientemente entre el grupo constituido por alquileo C₁₋₃ y alquenileno C₁₋₃. En una realización en la que uno cualquiera o más de a, c, f y h es 1, cada R² es alquileo C₁₋₃.

En una realización de la invención, b es 0,

En la realización de la invención en la que b es 1, Y¹ se selecciona entre el grupo constituido por -O-, -S(O)_q- y -N(R⁵)-. Los ejemplos específicos de grupos que definen Y¹ incluyen, pero sin limitación, -O-, -S-, -SO₂-, -N(H)- y -N(CH₃)-. En una realización en la que b es 1, Y¹ se selecciona entre el grupo constituido por -O- y -N(R⁵)-. En una realización particular en la que b es 1, Y¹ se selecciona entre el grupo constituido por -O- y -N(H)-.

En una realización de la invención, g es 0.

En la realización de la invención en la que g es 1, Y² se selecciona entre el grupo constituido por -O-, -S(O)_q- y -N(R⁵)-. Los ejemplos específicos de grupos que definen Y² incluyen, pero sin limitación, -O-, -S-, -SO₂-, -N(H)- y -N(CH₃)-. En una realización en la que g es 1, Y² se selecciona entre el grupo constituido por -O- y -N(R⁵)-. En una realización particular en la que g es 1, Y² es -O-.

En los compuestos de fórmula (I), cuando d es 2, entonces c es 1 y -(R²)_c- representa un alquileo, alquenileno o alquinileno disustituido. En una realización, se definen los compuestos de fórmula (I) en la que d es 1.

Como será evidente para los especialistas en la técnica, la definición particular de R³ en los compuestos de fórmula (I) se seleccionará de manera que sea coherente con las definiciones seleccionadas para -(Y¹)_b- y -(R²)_c-, con el fin de evitar que las definiciones de esos términos se interpreten de una manera que produciría compuestos de fórmula (I) químicamente imposibles o inverosímiles basándose en el conocimiento general de los especialistas en la técnica de la química orgánica. En una realización de la invención, cada R³ es igual o diferente y se selecciona independientemente entre el grupo constituido por H, halo, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, Ph, Het, -COR⁵, -CO₂R⁵, -COPh, -C(O)NR⁵R⁶, -OR⁵, -S(O)_pR⁵, -S(O)_pNR⁵R⁶, -NR⁵R⁶, -NO₂, -CN y -N₃, o cualquier subconjunto de los mismos. En una realización particular, cada R³ es igual o diferente y se selecciona independientemente entre el grupo constituido por H, halo, alquilo, Ph, -COR⁵, -CO₂R⁵, -COPh, -C(O)NR⁵R⁶, -OR⁵, -NR⁵R⁶, -NO₂ y -CN, o cualquier subconjunto de los mismos. En una realización, se definen los compuestos de fórmula (I) en la que d es 1 y R³ se selecciona entre el grupo constituido por H, halo, alquilo, Ph, -COR⁵, -CO₂R⁵, -COPh, -C(O)NR⁵R⁶, -OR⁵, -NR⁵R⁶, -NO₂ y -CN, o cualquier subconjunto de los mismos. En una realización particular, R³ se selecciona entre el grupo constituido por H, -CO₂R⁵ y -NR⁵R⁶, o cualquier subconjunto de los mismos.

Los ejemplos específicos de algunos grupos que definen R³ incluyen, pero sin limitación, H, fluoro, cloro, bromo, metilo, trifluorometilo, etilo, trifluoroetilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, etenilo, propenilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, fenilo sustituido, -C(O)H, -C(O)metilo, -C(O)etilo, -C(O)propilo, -C(O)isopropilo, -C(O)ciclopropilo, -C(O)fenilo, -CO₂H, -CO₂-metilo, -CO₂-etilo, -CO₂-propilo, -CO₂-isopropilo, -C(O)NH₂, -C(O)N(H)

ES 2 326 808 T3

alquilo, -C(O)N(alquilo)₂, -C(O)N(H)cicloalquilo, -C(O)N(alquil)cicloalquilo, -O-metilo, -O-trifluorometilo, -O-etilo, -O-propilo, -O-isopropilo, -O-butilo, -O-iso-butilo, -O-t-butilo, -O-ciclopropilo, -O-ciclobutilo, -O-ciclopentilo, -O-ciclohexilo, -S-metilo, -S-etilo, -S-propilo, -S-isopropilo, -S-butilo, -S-isobutilo, -S-t-butilo, -S-ciclopropilo, -S-ciclobutilo, -S-ciclopentilo, -S-ciclohexilo, -SO₂-metilo, -SO₂-etilo, -SO₂-propilo, -SO₂-isopropilo, -SO₂-OH, -SO₂-NH₂, -SO₂-N(H)alquilo, -SO₂-N(alquilo)₂, -SO₂-N(H)cicloalquilo, -SO₂-N(alquil)cicloalquilo, -NH₂, -N(H)alquilo, -N(alquilo)₂, -N(H)cicloalquilo, -N(alquil)cicloalquilo, -N(H)COH, -N(H)CO-metilo, -N(H)CO-etilo, -NO₂, y -CN, o cualquier subconjunto de los mismos.

En una realización, se definen los compuestos de fórmula (I) en la que:

cuando b es 1, Y¹ es -O- y c es 0, entonces R³ no es -OR⁵, -OCOR⁵, -NR⁵COR⁶, -NR⁵CO₂R⁶, -NR⁵SO₂R⁶, -SCN o -N₃;

cuando b es 1, Y¹ es -S(O)_q-, q es 2 y c es 0, entonces R³ no es -S(O)_pR⁵ donde p es 2 (es decir, -SO₂R⁵), -S(O)₂OH, -S(O)_pNR⁵R⁶ donde p es 2 (es decir, -SO₂NR⁵R⁶), -NO₂, -CN, -SCN o -N₃; y

cuando b es 1, Y¹ es -N(R⁵)- y c es 0, entonces R³ no es -NO₂, -SCN o -N₃.

En una realización, se definen los compuestos de fórmula (I) en la que:

cuando b es 1, Y¹ es -O- y c es 0, entonces R³ no es -OR⁵, -OCOR⁵, -NR⁵R⁶, -NR⁵COR⁶, -NR⁵CO₂R⁶, -NR⁵SO₂R⁶, -CN, -SCN o -N₃;

cuando b es 1, Y¹ es -S(O)_q- y c es 0, entonces R³ no es -OCOR⁵, -S(O)_pR⁵, -S(O)₂OH, -S(O)_pNR⁵R⁶, -NO₂, -CN, -SCN o -N₃; y

cuando b es 1, Y¹ es -N(R⁵)- y c es 0, entonces R³ no es -OR⁵, -OCOR⁵, -NR⁵CO₂R⁶, -NO₂, -SCN o -N₃.

En una realización particular de la invención, se definen los compuestos de fórmula (I) en la que cuando b es 1 y c es 0, entonces R³ no es -OR⁵, -OCOR⁵, -S(O)_pR⁵, -S(O)₂OH, -S(O)_pNR⁵R⁶, -NR⁵R⁶, -NR⁵COR⁶, -NR⁵CO₂R⁶, -NR⁵SO₂R⁶, -NO₂, -SCN o -N₃.

En los compuestos de fórmula (I), cuando j es 2, entonces h es 1 y -(R²)_h- representa un alquileo, alquilenilo o alquinileno disustituido. En una realización, se definen los compuestos de fórmula (I) en la que j es 1.

Como será evidente para los especialistas en la técnica, la definición particular de R⁴ en los compuestos de fórmula (I) se seleccionará de manera que sea coherente con las definiciones seleccionadas para -(Y²)_g- y -(R²)_h-, con el fin de evitar que las definiciones de esos términos se interpreten de una manera que produciría compuestos de fórmula (I) químicamente imposibles o inverosímiles basándose en el conocimiento general de los especialistas en la técnica de la química orgánica. En una realización de la invención, cada R⁴ es igual o diferente y se selecciona independientemente entre el grupo constituido por H, halo, alquilo, alquilenilo, cicloalquilo, Ph, Het, -COR⁵, -CO₂R⁵, -C(O)NR⁵R⁶, -OR⁵, -S(O)_pR⁵, -S(O)₂OH, -S(O)_pNR⁵R⁶, -NR⁵R⁶, -NR⁵COR⁶, -NO₂ y -CN, o cualquier subconjunto de los mismos, o cualquier subconjunto de los mismos. En una realización, cada R⁴ es igual o diferente y se selecciona independientemente entre el grupo constituido por H, halo, alquilo, -COR⁵, -CO₂R⁵, -C(O)NR⁵R⁶, -OR⁵, -S(O)_pR⁵, -S(O)₂OH, -S(O)_pNR⁵R⁶ y -NO₂, o cualquier subconjunto de los mismos, o cualquier subconjunto de los mismos. En una realización particular, se definen los compuestos de fórmula (I) en la que j es 1 y R⁴ se selecciona entre el grupo constituido por H, halo, alquilo, -COR⁵, -CO₂R⁵, -C(O)NR⁵R⁶, -OR⁵, -S(O)_pR⁵, -S(O)₂OH, -S(O)_pNR⁵R⁶ y -NO₂, o cualquier subconjunto de los mismos, o cualquier subconjunto de los mismos. En una realización particular, R⁴ se selecciona entre el grupo constituido por H, alquilo y -OR⁵ o cualquier subconjunto de los mismos.

Los ejemplos específicos de algunos grupos que definen R⁴ incluyen, pero sin limitación, H, fluoro, cloro, bromo, metilo, trifluorometilo, etilo, trifluoroetilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, etenilo, propenilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, fenilo sustituido, -C(O)H, -C(O)metilo, -C(O)etilo, -C(O)propilo, -C(O)isopropilo, -C(O)ciclopropilo, -CO₂H, -CO₂-metilo, -CO₂-etilo, -CO₂-propilo, -CO₂-isopropilo, -C(O)NH₂, -C(O)N(H)alquilo, -C(O)N(alquilo)₂, -C(O)N(H)cicloalquilo, -C(O)N(alquil)cicloalquilo, -O-metilo, -O-trifluorometilo, -O-etilo, -O-propilo, -O-isopropilo, -O-butilo, -O-isobutilo, -O-t-butilo, -O-ciclopropilo, -O-ciclobutilo, -O-ciclohexilo, -S-metilo, -S-etilo, -S-propilo, -S-isopropilo, -S-butilo, -S-isobutilo, -S-t-butilo, -S-ciclopropilo, -S-ciclobutilo, -S-ciclopentilo, -S-ciclohexilo, -SO₂-metilo, -SO₂-etilo, -SO₂-propilo, -SO₂-isopropilo, -SO₂-OH, -SO₂-NH₂, -SO₂-N(H)alquilo, -SO₂-N(alquilo)₂, -SO₂-N(H)cicloalquilo, -SO₂-N(alquil)cicloalquilo, -NH₂, -N(H)alquilo, -N(alquilo)₂, -N(H)cicloalquilo, -N(alquil)cicloalquilo, -N(H)COH, -N(H)CO-metilo, -N(H)CO-etilo, -NO₂ y -CN.

En una realización, se definen los compuestos de fórmula (I) en la que:

cuando g es 1, Y² es -O- y h es 0, entonces R⁴ no es -OR⁵, -OCOR⁵, -NR⁵COR⁶, -NR⁵CO₂R⁶, -NR⁵SO₂R⁶, -SCN o -N₃;

ES 2 326 808 T3

cuando g es 1, Y² es -S(O)_q-, q es 2 y h es 0, entonces R⁴ no es -S(O)_pR⁵ donde p es 2 (es decir, -SO₂R⁵), -S(O)₂OH, -S(O)_pNR⁵R⁶ donde p es 2 (es decir, -SO₂NR⁵R⁶), -NO₂, -CN, -SCN o -N₃; y

cuando g es 1, Y² es N(R⁵), y h es 0, entonces R⁴ no es -NO₂, -SCN o -N₃.

En una realización, se definen los compuestos de fórmula (I) en la que:

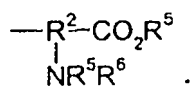
cuando g es 1, Y² es -O- y h es 0, entonces R⁴ no es -OR⁵, -OCOR⁵, -NR⁵R⁶, -NR⁵COR⁶, -NR⁵CO₂R⁶, -NR⁵SO₂R⁶, -CN, -SCN o -N₃;

cuando g es 1, Y² es -S(O)_q- y h es 0, entonces R⁴ no es -OCOR⁵, -S(O)_pR⁵, -S(O)_pNR⁵R⁶, -NO₂, -CN, -SCN o -N₃; y cuando g es 1, Y² es -N(R⁵)- y h es 0, entonces R⁴ no es -OR⁵, -OCOR⁵, -NR⁵CO₂R⁶, -NO₂, -SCN o -N₃.

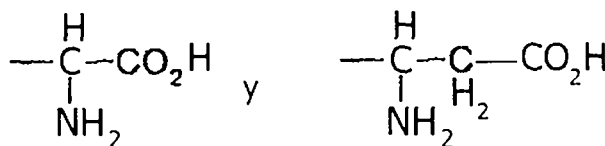
En una realización particular, se definen los compuestos de fórmula (I) en la que cuando g es 1 y h es 0, entonces R⁴ no es -OR⁵, -OCOR⁵, -S(O)_pR⁵, -S(O)_pNR⁵R⁶, -NR⁵R⁶, -NR⁵COR⁶, -NR⁵CO₂R⁶, -NR⁵SO₂R⁶, -NO₂, -SCN o -N₃.

En las definiciones de Y¹, Y², R³ y R⁴, cada R⁵ y cada R⁶ son iguales o diferentes y cada uno se selecciona independientemente entre el grupo constituido por H, alquilo, alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloalquenoilo. En una realización cada R⁵ y cada R⁶ son iguales o diferentes y cada uno se selecciona independientemente entre el grupo constituido por H, alquilo C₁₋₃, alquenoilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ y cicloalquenoilo C₃₋₆. Los ejemplos específicos de grupos que definen R⁵ y R⁶ incluyen, pero sin limitación, H, metilo, trifluorometilo, etilo, trifluoroetilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, etenilo, propenilo, etinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y ciclohexenilo. En una realización, cada R⁵ y cada R⁶ son iguales o diferentes y cada uno se selecciona independientemente entre el grupo constituido por H, alquilo, alquenoilo y cicloalquilo, más particularmente, H, alquilo C₁₋₃, alquenoilo C₂₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆. En una realización particular, cada R⁵ y cada R⁶ son iguales o diferentes y cada uno se selecciona independientemente entre el grupo constituido por H y alquilo, más particularmente H y alquilo C₁₋₃.

En los compuestos de fórmula (I), Ph es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por halo, alquilo, -CO₂R⁵, -OR⁵, -SO₂R⁵, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁵R⁶, -R²-(NR⁵R⁶)CO₂R⁵, Het, -R²-Het, -CN y -N₃. -R²-(NR⁵R⁶)CO₂R⁵ se refiere al resto disustituido:



En este resto, no se requiere que el grupo ácido carboxílico y el grupo amina se unan al mismo átomo de carbono. Los ejemplos específicos de dichos restos incluyen, pero sin limitación:



En una realización, Ph es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por halo, alquilo, -CO₂R⁵, -OR⁵, -SO₂R⁵, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁵R⁶, -R²-(NR⁵R⁶)CO₂R⁵, Het, -R²-Het, -CN y -N₃. En una realización de la definición de Ph, cada R⁵ y cada R⁶ son iguales o diferentes y cada uno se selecciona independientemente entre el grupo constituido por H y alquilo, más particularmente H y alquilo C₁₋₃; y cada R² es alquenoilo C₁₋₃ o alquenoileno C₁₋₃, más particularmente metileno, etileno o etenileno.

En los compuestos de fórmula (I), Het es un grupo heterociclo monocíclico de 5-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo constituido por N, O y S, y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por halo, alquilo, -CO₂R⁵, -C(O)NR⁵R⁶, -OR⁵, -SO₂R⁵, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁵R⁶, oxo, -CN y -N₃. En una realización, Het es un grupo heterociclo monocíclico de 5-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre el grupo constituido por N, O y S, donde los sustituyentes opcionales se han descrito anteriormente. En una realización de la definición de Het, cada R⁵ y cada R⁶ son iguales o diferentes y cada uno se selecciona independientemente entre el grupo constituido por H y alquilo, más particularmente H y alquilo C₁₋₃.

Debe apreciarse que la presente invención incluye todas las combinaciones y subconjuntos de los grupos y/o realizaciones particulares definidas anteriormente en este documento.

ES 2 326 808 T3

Los compuestos específicos de fórmula (I) incluyen, pero sin limitación:

- 5-Metil-7-fenil-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- 5 5-Metil-7-(2-nitrofenil)-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- 7-(2-Bromofenil)-5-metil-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- 7-(4-Fluorofenil)-5-metil-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- 10 5-Metil-7-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- 2,2-Dimetil-*N*-(2-{5-metil-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il}fenil)propanamida;
- 15 2,2,2-Trifluoro-*N*-(2-{5-metil-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il}fenil)acetamida;
- 3-{5-Metil-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il}benzocitrilo;
- 7-(3-Bromofenil)-5-metil-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- 20 7-(3-Bromotien-2-il)-5-metil-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- 7-(5-Bromopiridin-3-il)-5-metil-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- 25 3-{5-Metil-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il}benzoato de metilo;
- 7-(5-Bromotien-2-il)-5-metil-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- 7-(3-Bromofenil)-*N*-[5-(etilsulfonil)-2-metoxifenil]-5-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- 30 7-(3-Bromofenil)-*N*-(3-cloro-4-morfolin-4-ilfenil)-5-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- 3-{5-Metil-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il}benzamida;
- 35 (2*E*)-3-(3-{5-Metil-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il}fenil)prop-2-enamida;
- 5-Metil-*N*-(4-nitrofenil)-7-fenilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- 2-{3-[(5-Metil-7-fenilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-il)amino]fenil}etanol;
- 40 4-[(5-Metil-7-fenilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-il)amino]bencenosulfonamida;
- 7-(2-Metoxifenil)-5-metil-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- 45 2-{5-Metil-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il}fenol;
- Acetato de 2-{5-metil-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il}fenilo;
- 5-Metil-7-[4-(trifluorometil)fenil]-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- 50 *N*-Metil-*N*-{4-[(5-metil-7-fenilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-il)amino]fenil}urea;
- 5-Metil-7-fenil-*N*-[3-(trifluorometil)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- 55 (3-{5-Metil-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il}fenil)(fenil)metanona;
- 7-(1,3-Benzodioxol-5-il)-5-metil-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- 4-{5-Metil-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il}benzoato de metilo;
- 60 5-Metil-7-(3-fenoxifenil)-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- 7-(3-Aminofenil)-5-metil-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- 65 7-(1*H*-Indol-2-il)-5-metil-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- 5-Metil-7-(5-nitro-1*H*-pirrol-2-il)-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;

ES 2 326 808 T3

- 5-Metil-7-(1-metil-1*H*-pirrol-2-il)-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- 5-Metil-7-(1-metil-1*H*-indol-3-il)-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- 5 7-(3-Furil)-5-metil-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- 7-(1*H*-Indol-5-il)-5-metil-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- 2-[(2-{5-Metil-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il}fenil)tio]benzonitrilo;
- 10 5-Metil-7-(2-{[3-(trifluorometil)fenil]amino}fenil)-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- 5-Metil-7-quinolin-8-il-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- 15 3-({5-Metil-7-[3-(trifluorometil)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-il}amino)benzenosulfonamida;
- N*-Metil-*N*-[4-({5-metil-7-[3-(trifluorometil)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-il}amino)fenil]urea;
- N*-[4-Metoxi-3-({5-metil-7-[3-(trifluorometil)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-il}amino)fenil]acetamida;
- 20 2-[3-({5-Metil-7-[3-(trifluorometil)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-il}amino)fenil]etanol;
- 4-({5-Metil-7-[3-(trifluorometil)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-il}amino)benzenosulfonamida;
- 25 *N*-[4-({5-Metil-7-[3-(trifluorometil)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-il}amino)fenil]acetamida;
- N*-[3-({5-Metil-7-[3-(trifluorometil)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-il}amino)fenil]acetamida;
- 3-({5-Metil-7-[3-(trifluorometil)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-il}amino)benzilcarbamato de *tert*-butilo;
- 30 4-({5-Metil-7-[3-(trifluorometil)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-il}amino)fenol;
- 5-Metil-*N*-[4-(2-pirrolidin-1-iletoksi)fenil]-7-[3-(trifluorometil)fenil]-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- 35 *N*-(5-Fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-7-[3-(trifluorometil)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- N*-{2-[4-Metoxi-3-({5-metil-7-[3-(trifluorometil)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-il}amino)fenil]etil}acetamida;
- 40 *N*-[5-(2-Aminoetil)-2-metoxifenil]-5-metil-7-[3-(trifluorometil)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- N*-(2,4-Dimetoxifenil)-5-metil-7-[3-(trifluorometil)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- N*-(2,5-Dimetoxifenil)-5-metil-7-[3-(trifluorometil)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- 45 5-({5-Metil-7-[3-(trifluorometil)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-il}amino)nicotinato de etilo;
- Ácido 2-{3-[(5-metil-7-fenilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-il)amino]fenil}etanosulfónico;
- 50 5-Metil-7-[3-(1*H*-pirazol-4-iletinil)fenil]-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- Ácido 3'-{5-metil-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il}-1,1'-bifenil-3-carboxílico;
- 55 Ácido 2-amino-3-(3'-{5-metil-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il}-1,1'-bifenil-4-il)propanoico;
- 5-Metil-7-[2'-(trifluorometil)-1,1'-bifenil-3-il]-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- 60 (2*Z*)-3-(3-{5-Metil-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il}fenil)-3-fenilprop-2-enamida;
- 7-(3-{[5-(Etilsulfonil)-2-metoxifenil]amino}fenil)-5-metil-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- 65 5-Metil-7-(3-{[4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilmetil)fenil]amino}fenil)-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;

ES 2 326 808 T3

- 7-(3-{[4-(1*H*-imidazol-1-il)fenil]amino}fenil)-5-metil-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
na;
- 7-{3-[(3-Cloro-4-morfolin-4-ilfenil)amino]fenil}-5-metil-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- N,N*-Dimetil-1-{3-[(3-{5-metil-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il}fenil)amino]fenil}metanosulfonamida;
- 5-Metil-7-[3-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-amino)fenil]-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- N*-Ciclopropil-3-[(3-{5-metil-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il}fenil)amino]benzenosulfonamida;
- 7-(5-Bromo-2-tienil)-5-metil-*N*-[4-(metiloxi)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- 7-(3-Bromo-2-tienil)-5-metil-*N*-[4-(metiloxi)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- 5-Metil-*N*-[4-(metiloxi)fenil]-7-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- 5-Metil-7-[2-(metiloxi)fenil]-*N*-[4-(metiloxi)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- 5-Metil-7-[3-(metiloxi)fenil]-*N*-[4-(metiloxi)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- 7-(2-Clorofenil)-5-metil-*N*-[4-(metiloxi)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- 5-Metil-7-(1-metil-1*H*-indol-3-il)-*N*-[4-(metiloxi)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- 5-Metil-*N*-[4-(metiloxi)fenil]-7-(1-feniletil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- 5-Metil-7-(1-metil-1*H*-indol-2-il)-*N*-[4-(metiloxi)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- 5-Metil-*N*-[4-(metiloxi)fenil]-7-(3-tienil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- 7-(3-Furanil)-5-metil-*N*-[4-(metiloxi)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- 7-(2-Furanil)-5-metil-*N*-[4-(metiloxi)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- 7-(4-Fluorofenil)-5-metil-*N*-[4-(metiloxi)fenil]-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- 5-Metil-*N*-[4-(metiloxi)fenil]-7-(2-tienil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- 7-Ciclopropil-5-metil-*N*-[4-(metiloxi)fenil]-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- 7-Ciclohexil-5-metil-*N*-[4-(metiloxi)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- 7-(2-Fluorofenil)-5-metil-*N*-[4-(metiloxi)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- 5-Metil-*N*,7-bis[4-(metiloxi)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- 5-Metil-*N*-[4-(metiloxi)fenil]-7-(fenilmetil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- 7-(3-Fluorofenil)-5-metil-*N*-[4-(metiloxi)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- 7-Ciclohexil-5-metil-*N*-[3,4,5-tris(metiloxi)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- 7-(Ciclohexilmetil)-5-metil-*N*-[4-(metiloxi)fenil]-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- N*-[3,4-Bis(metiloxi)fenil]-5-metil-7-fenilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- N*-[3,5-Bis(metiloxi)fenil]-5-metil-7-fenilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- N*-{4-[(5-Metil-7-fenilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-il)amino]fenil}acetamida;
- 5-Metil-*N*-[4-(metiltio)fenil]-7-fenilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- N*-(4-{[2-(Dimetilamino)etil]oxi}fenil)-5-metil-7-fenilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;

ES 2 326 808 T3

5-Metil-7-fenil-*N*-(4-((2-(1-piperidinil)etil)-oxi)fenil)-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;

N-(3-([2-(Dimetilamino)etil]oxi)fenil)-5-metil-7-fenilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;

5 *N*-(1-Acetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-5-metil-7-fenilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;

N-Ciclohexil-5-metil-7-fenilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;

10 5-Metil-7-fenil-*N*-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;

5-Metil-*N*-(4-([2-(4-morfolinil)etil]oxi)fenil)-7-fenilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;

5-Metil-*N*-(3-([2-(4-morfolinil)etil]oxi)fenil)-7-fenilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;

15 5-Metil-*N*-[4-(metiloxi)fenil]-7-fenilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;

5-Metil-*N*,7-difenilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina; y

20 5-Metil-*N*-[3-(metiloxi)fenil]-7-fenilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;

y sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales.

Se apreciará por los especialistas en la técnica que los compuestos de la presente invención también pueden utilizarse en forma de una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen sales convencionales formadas a partir de ácidos o bases inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables así como sales de amonio cuaternario. Los ejemplos más específicos de sales de ácidos adecuados incluyen clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, nítrico, perclórico, fumárico, acético, propiónico, succínico, glicólico, fórmico, láctico, maleico, tartárico, cítrico, palmoico, malónico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico (mesilato), naftaleno-2-sulfónico, bencenosulfónico, hidroxinaftoico, yodhídrico, málico, esteárico, tánico y similares. Otros ácidos tales como oxálico, aunque no son farmacéuticamente aceptables por sí mismos, pueden ser útiles en la preparación de sales que son útiles como intermedios para obtener los compuestos de la invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los ejemplos más específicos de sales básicas adecuadas incluyen sales de sodio, litio, potasio, magnesio, aluminio, calcio, cinc, *N,N'*-dibenciletildiamina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilendismina, *N*-metilglucamina y procaina.

El término “solvato”, como se usa en este documento, se refiere a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (un compuesto de fórmula (I)) y un disolvente. Los disolventes incluyen, a modo de ejemplo, agua, metanol, etanol o ácido acético.

Los procedimientos para preparar sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los compuestos de fórmula (I) son convencionales en la técnica. Véase, por ejemplo, *Burger's Medicinal Chemistry And Drug Discovery* 5ª Edición, Vol 1: Principles And Practice.

Como será evidente para los especialistas en la técnica, en los procedimientos que se describen a continuación para la preparación de compuestos de fórmula (I), ciertos intermedios pueden estar en forma de sales farmacéuticamente aceptables o solvatos del compuesto. Estos términos que se aplican a cualquier intermedio empleado en el procedimiento de preparación de compuestos de fórmula (I) tienen los mismos significados que se han indicado anteriormente con respecto a compuestos de fórmula (I). Los procedimientos para preparar sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de tales intermedios se conocen en la técnica y son análogos al procedimiento para preparar sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los compuestos de fórmula (I).

Ciertos compuestos de fórmula (I) pueden existir en formas estequiométricas (por ejemplo, pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos o pueden mostrar isomería *cis-trans*). Los estereoisómeros individuales (enantiómeros y diastereómeros) y mezclas de éstos se incluyen dentro del alcance de la presente invención. La presente invención también incluye los isómeros individuales de los compuestos representados por la fórmula (I) en forma de mezclas con isómeros de los mismos donde uno o más centros quirales están invertidos. Ciertos compuestos de fórmula (I) pueden prepararse en forma de una mezcla de regioisómeros. La presente invención incluye tanto la mezcla de regioisómeros como los compuestos individuales. De forma análoga, se entiende que los compuestos de fórmula (I) pueden existir en formas tautoméricas distintas de las mostradas en la fórmula y éstas también se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención son típicamente inhibidores de PLK, particularmente PLK1. Por “inhibidor de PLK” se entiende un compuesto que presenta una pCI_{50} mayor de 4 en el ensayo de inhibición de PLK que se describe a continuación en los ejemplos, o una CI_{50} menor de 100 μM en el ensayo de Inhibición de Crecimiento con Azul de Metileno que se describe a continuación en los ejemplos; más particularmente, un inhibidor de PLK es

ES 2 326 808 T3

un compuesto que presenta una pCI_{50} superior a 5 o una CI_{50} menor de $10 \mu M$ usando los procedimientos descritos en los ejemplos a continuación.

5 La presente invención proporciona además compuestos de fórmula (I) para el uso en una terapia médica en un animal, por ejemplo, un mamífero tal como un ser humano. En particular, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) para el uso en el tratamiento de una afección mediada por PLK, particularmente PLK1. La presente invención también proporciona compuestos de fórmula (I) para el uso en el tratamiento de una neoplasia susceptible a PLK. La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) para el uso en el tratamiento de una afección mediada por PLK caracterizada por una proliferación celular inapropiada. La presente invención también proporciona
10 compuestos de fórmula (I) para el uso en la inhibición de la proliferación de una célula mediante PLK. La presente invención también proporciona compuestos de fórmula (I) para el uso en la inhibición de la mitosis en una célula mediante PLK.

15 La presente invención proporciona procedimientos para el tratamiento de varias afecciones o enfermedades, comprendiendo todos la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I). Como se usa en este documento, el término “tratamiento” se refiere a aliviar la afección especificada, eliminar o reducir los síntomas de la afección, ralentizar o eliminar el avance de la afección y prevenir o retrasar la reaparición de la afección en un sujeto previamente aquejado.

20 Como se usa en este documento, la expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a una cantidad de un compuesto de fórmula (I) que es suficiente, en el sujeto al que se administra, para generar la respuesta biológica o médica de un cultivo celular, tejido, sistema, animal (incluyendo un ser humano) que se busca, por ejemplo, por un investigador o clínico. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) para el tratamiento de una afección mediada por PLK es una cantidad suficiente para tratar la afección mediada por PLK en el sujeto. De forma similar, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) para el tratamiento de una neoplasia susceptible es una cantidad suficiente para tratar la neoplasia susceptible en el sujeto. En una realización de la presente invención, la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) es una cantidad suficiente para inhibir la mitosis celular. En una realización de la presente invención, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) es una cantidad suficiente para regular, modular, unirse a o inhibir PLK, o específicamente PLK1.
25

30 La cantidad terapéuticamente eficaz exacta de los compuestos de fórmula (I) dependerá de varios factores incluyendo, pero sin limitación, la edad y el peso del sujeto que se esté tratando, el trastorno exacto que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación y la vía de administración y en última instancia será a discreción del médico adjunto o veterinario. Típicamente, el compuesto de fórmula (I) se administrará para el tratamiento en el intervalo de 0,1 a 200 mg/kg peso corporal de destinatario (animal) por vía y más habitualmente en el intervalo de 1 a 100 miligramos/kg de peso corporal por día. Pueden ser dosificaciones diarias aceptables de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2000 mg/kg y, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg/día.
35

40 Como un aspecto, la presente invención proporciona procedimientos de regulación, modulación, unión o inhibición de PLK para el tratamiento de afecciones mediadas por PLK. La expresión “regulación, modulación, unión o inhibición de PLK” se refiere a regular, modular, unir o inhibir la actividad de PLK, así como regular, modular, unir o inhibir la sobreexpresión de PLK. Dichas afecciones incluyen ciertas neoplasias (incluyendo cánceres y tumores) que se han asociado con PLK y afecciones caracterizadas por una proliferación celular inapropiada.

45 La presente invención proporciona un procedimiento para tratar una afección mediada por PLK en un animal tal como un mamífero (por ejemplo, un ser humano), comprendiendo dicho procedimiento administrar al animal una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I). Se conocen en la técnica afecciones que están mediadas por PLK e incluyen, pero sin limitación, neoplasias y afecciones caracterizadas por una proliferación celular inapropiada.
50

La presente invención también proporciona un procedimiento para tratar una neoplasia susceptible (cáncer o tumor) en un animal tal como un mamífero (por ejemplo, un ser humano), comprendiendo dicho procedimiento administrar al animal una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I). Una “neoplasia susceptible”, como se usa en este documento, se refiere a neoplasias que son susceptibles a tratamiento con un inhibidor de PLK. Se conocen en la técnica neoplasias que se han asociado con PLK y que, por lo tanto son susceptibles a tratamiento con un inhibidor de PLK e incluyen tumores y cánceres tanto primarios como metastásicos. Por ejemplo, las neoplasias susceptibles dentro del alcance de la presente invención incluyen, pero sin limitación, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de pulmón (incluyendo cáncer de pulmón microcítico y cáncer de pulmón no microcítico), cáncer de próstata, linfoma, leucemia, cáncer endometrial, melanoma, carcinoma gástrico, cáncer de ovario, cáncer pancreático, carcinoma escamoso, carcinoma de cabeza y cuello y carcinoma esofágico. Los compuestos de fórmula (I) pueden usarse en solitario en el tratamiento de dichas neoplasias susceptibles o pueden usarse para proporcionar efectos aditivos o sinérgicos con ciertas quimioterapias existentes y/o usarse para restaurar la eficacia de ciertas quimioterapias y radiación existentes.
55
60

65 La presente invención también proporciona un procedimiento para tratar una afección mediada por PLK caracterizada por una proliferación celular inapropiada. Por “proliferación celular inapropiada” se entiende una proliferación celular que es el resultado de un crecimiento celular inapropiado, una proliferación celular que es el resultado de una división celular excesiva, una proliferación celular que es el resultado de una división celular a una velocidad accele-

rada, una proliferación celular que es el resultado de una supervivencia celular inapropiada y/o proliferación celular en una célula normal que sucede a una velocidad normal que, no obstante, es indeseada. Las afecciones mediadas por PLK caracterizadas por una proliferación celular inapropiada incluyen, pero sin limitación, neoplasias, trastornos proliferativos de los vasos sanguíneos, trastornos fibróticos, trastornos proliferativos de células mesangiales y enfermedades metabólicas. Los trastornos proliferativos de vasos sanguíneos incluyen artritis y reestenosis. Los trastornos fibróticos incluyen cirrosis hepática y aterosclerosis. Los trastornos proliferativos de células mesangiales incluyen glomerulonefritis, nefroesclerosis maligna, síndromes de microangiopatía trombótica, rechazo de trasplantes de órganos y glomerulopatías. Los trastornos metabólicos incluyen psoriasis, cicatrización crónica de heridas, inflamación y enfermedades neurodegenerativas. La osteoartritis y otras enfermedades dependientes de la proliferación de osteoclastos de resorción ósea excesiva son ejemplos de afecciones caracterizadas por una proliferación celular inapropiada en las que la proliferación celular tiene lugar en células normales a una velocidad normal, pero no obstante es indeseada.

La presente invención también proporciona un procedimiento para inhibir la proliferación de una célula, comprendiendo dicho procedimiento poner en contacto la célula con una cantidad de un compuesto de fórmula (I) suficiente para inhibir la proliferación de la célula, donde el compuesto inhibe PLK. En una realización particular, la célula es una célula neoplásica. En una realización particular, la célula es una célula inapropiadamente proliferativa. El término “célula inapropiadamente proliferativa”, como se usa en este documento, se refiere a células que crecen inapropiadamente (de forma anormal), células que se dividen excesivamente o a una velocidad acelerada, células que sobreviven inapropiadamente (de forma anormal) y/o células normales que proliferan a una velocidad normal pero para las que no se desea proliferación. Las células neoplásicas (incluyendo células cancerosas) son un ejemplo de células inapropiadamente proliferativas pero no son las únicas células inapropiadamente proliferativas.

La PLK es esencial para la mitosis celular y, por consiguiente, los compuestos de fórmula (I) son eficaces para inhibir la mitosis. La expresión “inhibir la mitosis” se refiere a inhibir la entrada en la fase M del ciclo celular, inhibir la progresión normal de la fase M del ciclo celular una vez que se ha entrado en la fase M e inhibir la salida normal de la fase M del ciclo celular. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden inhibir la mitosis por inhibición de la entrada de la célula en la mitosis, por inhibición de la progresión de la célula a través de la mitosis o por inhibición de la salida de la célula de la mitosis. Como un aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para inhibir la mitosis en una célula, comprendiendo dicho procedimiento administrar a la célula una cantidad de un compuesto de fórmula (I) suficiente para inhibir la mitosis, donde el compuesto inhibe la PLK. En una realización particular, la célula es una célula neoplásica. En una realización particular, la célula es una célula inapropiadamente proliferativa.

La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una afección mediada por PLK en un animal, tal como un mamífero (por ejemplo, un ser humano). La presente invención proporciona además el uso de un compuesto de fórmula (I) para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una neoplasia susceptible en un animal. La presente invención proporciona además el uso de un compuesto de fórmula (I) para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una afección mediada por PLK caracterizada por una proliferación celular inapropiada. La presente invención proporciona además el uso de un compuesto de fórmula (I) para la preparación de un medicamento para inhibir la proliferación de una célula, donde el compuesto inhibe la PLK. La presente invención proporciona además el uso de un compuesto de fórmula (I) para la preparación de un medicamento para inhibir la mitosis en una célula, donde el compuesto inhibe la PLK.

Aunque es posible que, para el uso en terapia, pueda administrarse una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) como el compuesto químico sin procesar, típicamente se presenta como el ingrediente activo de una composición o formulación farmacéutica. Por consiguiente, la invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I). La composición farmacéutica puede comprender además uno o más vehículos, diluyentes y/o excipientes farmacéuticamente aceptables. El vehículo o vehículos, diluyente o diluyentes y/o excipiente o excipientes deben ser aceptables en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no perjudiciales para el destinatario de la misma. De acuerdo con otro aspecto de la invención, también se proporciona un procedimiento para la preparación de una formulación farmacéutica que incluye la mezcla de un compuesto de fórmula (I) con uno o más vehículos, diluyentes y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse en forma de dosis unitaria que contiene una cantidad pre-determinada de ingrediente activo por dosis unitaria. Dicha unidad puede contener una dosis terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I) o una fracción de una dosis terapéuticamente eficaz de modo que podrían administrarse múltiples formas de dosificación unitaria en un momento dado para conseguir la dosis terapéuticamente eficaz deseada. Son formulaciones de dosificación unitaria preferidas las que contienen una dosis o subdosis diaria, como se han enumerado anteriormente en este documento, una fracción apropiada de las mismas de un ingrediente activo. Además, dichas formulaciones farmacéuticas pueden prepararse por cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica de la farmacia.

Pueden adaptarse formulaciones farmacéuticas para la administración por cualquier vía apropiada, por ejemplo, mediante la vía oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Dichas formulaciones pueden prepararse por cualquier procedimiento conocido en la técnica de la farmacia, por ejemplo asociando el ingrediente activo con el vehículo o vehículos o excipiente o excipientes.

ES 2 326 808 T3

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración oral pueden presentarse como unidades separadas tales como cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas o batidos comestibles; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

5 Por ejemplo, para la administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente farmacológico activo puede combinarse con un vehículo inerte oral no tóxico farmacéuticamente aceptable tal como etanol, glicerol, agua y similares. Se preparan polvos por trituración del compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezcla con un vehículo farmacéutico triturado de forma similar tal como un carbohidrato comestible, por ejemplo, almidón o manitol. También puede estar presente un agente saporífero, conservante, dispersante y colorante.

10 Se preparan cápsulas por preparación de una mezcla en polvo como se ha descrito anteriormente y carga de vainas de gelatina formadas. Pueden añadirse emolientes y lubricantes tales como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol sólido a la mezcla en polvo antes de la operación de carga. También puede añadirse un agente disgregante o solubilizante tal como agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio para mejorar la disponibilidad del medicamento cuando se ingiere la cápsula.

Además, cuando se desee o sea necesario, también pueden incorporarse aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes adecuados en la mezcla. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, tragacanto o alginato sódico, carboximetilcelulosa polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantano y similares. Se formulan comprimidos, por ejemplo, por preparación de una mezcla en polvo, granulación o precompresión, adición de un lubricante y disgregante y compresión en comprimidos. Se preparó una mezcla en polvo por mezcla del compuesto, convenientemente triturado, con un diluyente o base como se ha descrito anteriormente y, opcionalmente con un aglutinante tal como carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina, o polivinilpirrolidona, un retardante de la disolución tal como parafina, un acelerador de la resorción tal como una sal cuaternaria y/o un agente de absorción tal como bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo puede granularse humedeciéndola con un aglutinante tal como jarabe, pasta de almidón, mucílago de goma arábiga o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos y forzándolo a través de un tamiz. Como una alternativa a la granulación, la mezcla en polvo puede atravesar la máquina de comprimidos y el resultado son preformas imperfectamente formadas que se fuerzan en gránulos. Los gránulos pueden lubricarse para evitar la adhesión a los troqueles formadores de comprimidos por medio de la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral. La mezcla lubricada se comprime después en comprimidos. Los compuestos de la presente invención también pueden combinarse con un vehículo inerte fluido y comprimirse en comprimidos directamente sin pasar por las etapas de granulación o precompresión. Puede proporcionarse un recubrimiento protector transparente u opaco que consiste en un recubrimiento hermético de goma laca, un recubrimiento de azúcar o material polimérico y un recubrimiento de brillo de cera. Pueden añadirse colorantes a estos recubrimientos para distinguir dosificaciones unitarias diferentes.

40 Pueden prepararse fluidos orales tales como solución, jarabes y elixires en forma unitaria de dosificación de modo que una cantidad dada contiene una cantidad predeterminada de ingrediente activo. Pueden prepararse jarabes por disolución del compuesto en una solución acuosa convenientemente aromatizada, mientras que los elixires se preparan mediante el uso de un vehículo alcohólico no tóxico.

45 Pueden formularse suspensiones por dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. También pueden añadirse solubilizantes y emulsionantes tales como alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de polioxietilensorbitol, conservantes, aditivos de sabor tal como aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales y similares.

50 Cuando sea apropiado, pueden microencapsularse formulaciones unitarias de dosificación para administración oral. La formulación también puede prepararse para prolongar o mantener la liberación, por ejemplo, por recubrimiento o embebimiento de un material particulado en polímeros, cera o similar.

55 Los compuestos de fórmula (I) también pueden administrarse en forma de sistemas de suministro de liposomas, tales como vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Pueden formarse liposomas a partir de una diversidad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de fórmula (I) también pueden suministrarse mediante el uso de anticuerpos monoclonales como vehículos individuales con los que se asocian las moléculas de compuesto. Los compuestos también pueden asociarse con polímeros solubles como vehículos farmacológicos direccionables. Dichos polímeros pueden incluir péptidos, polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspártamidofenol o polietilenoimidopoliilisina sustituida con restos de palmitoíl. Además, los compuestos pueden asociarse a una clase de polímeros de biodegradables útiles para lograr la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, caprolactona poliépsilon, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque reticulados o antipáticos de hidrogeles. Pueden presentarse formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración transdérmica como parches separados destinados a permanecer en íntimo contacto con la epidermis del destinatario durante un periodo de tiempo prolongado. Por ejemplo, el ingrediente activo puede suministrarse desde el parche por iontoforesis como se describe en general en *Pharmaceutical Research*, 3 (6): 318 (1986).

ES 2 326 808 T3

Pueden formularse formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración tópica como pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, pulverizaciones, aerosoles o aceites.

5 Para tratamientos del ojo u otros tejidos externos, por ejemplo, boca y piel, las formulaciones se aplican preferiblemente como una pomada o crema tópica. Cuando se formulan en una pomada, el ingrediente activo puede emplearse con una base de pomada parafínica o miscible en agua. Como alternativa, el ingrediente activo puede formularse en una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.

10 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administraciones tópicas en el ojo incluyen colirios, en los que el ingrediente activo se disuelve o se suspende en un vehículo adecuado, especialmente un disolvente acuoso.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración tópica en la boca incluyen grageas, pastillas y elixires bucales.

15 Pueden presentarse formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración rectal como supositorios o como enemas.

20 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración nasal en las que el vehículo es un sólido incluyen un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 20 a 500 micrómetros, que se administra de la forma en la que se toma rápidamente, es decir, por inhalación rápida a través del conducto nasal desde un recipiente del polvo mantenido próximo a la nariz. Las formulaciones adecuadas en las que el vehículo es un líquido, para administración como una pulverización nasal o como gotas nasales, incluyen soluciones acuosas u oleosas del ingrediente activo.

25 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración por inhalación incluyen polvos o neblinas de partículas finas, que pueden generarse por medio de diversos tipos de aerosoles, nebulizadores e insufladores presurizados de dosis medida. Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración vaginal pueden presentarse como óvulos vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones para pulverización.

30 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración parenteral incluyen soluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen a la formulación isotónica con la sangre del destinatario deseado; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones pueden presentarse en recipientes de dosis unitaria o multidosis, por ejemplo, ampollas y viales cerrados herméticamente y pueden almacenarse en una condición secada por congelación (liofilizada) que sólo requiere la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyecciones, inmediatamente antes del uso. Pueden prepararse soluciones y suspensiones para inyección extemporánea a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

40 Debe entenderse que además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, los adecuados para administración oral pueden incluir agentes saporíferos.

En los procedimientos descritos anteriormente de tratamiento y usos, puede emplearse un compuesto de fórmula (I) en solitario, en combinación con uno o más de otros compuestos de fórmula (I) o en combinación con otros agentes terapéuticos. En particular, en procedimientos de tratamiento de afecciones mediadas por PLK y procedimientos de tratamiento de neoplasias susceptibles, se prevé la combinación con otros agentes quimioterápicos, hormonales y/o de anticuerpos así como la combinación con terapia quirúrgica y radioterapia. El término "quimioterápico" como se usa en este documento, se refiere a cualquier agente químico que tiene un efecto terapéutico sobre el sujeto al que se administra. Los agentes "quimioterápicos" incluyen, pero sin limitación, agentes antineoplásicos, analgésicos y antieméticos. Como se usan en este documento, los "agentes antineoplásicos" incluyen agentes tanto citostáticos como citotóxicos. Las terapias de combinación de acuerdo con la presente invención comprenden por lo tanto la administración de al menos un compuesto de fórmula (I) y el uso de al menos otro procedimiento de tratamiento para el cáncer. En una realización, las terapias de combinación de acuerdo con la presente invención comprenden la administración de al menos un compuesto de fórmula (I) y al menos otro agente quimioterápico. En una realización particular, la presente invención comprende la administración de al menos un compuesto de fórmula (I) y al menos un agente antineoplásico. Como un aspecto adicional, la presente invención proporciona los procedimientos de tratamiento y usos como se han descrito anteriormente que comprenden administrar compuesto de fórmula (I) junto con al menos un agente quimioterápico. En una realización particular, el agente quimioterápico es un agente antineoplásico. En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se ha descrito anteriormente, que comprende además al menos otro agente quimioterápico, más particularmente, el agente quimioterápico es un agente antineoplásico. Típicamente, cualquier agente quimioterápico que tiene actividad frente a una neoplasia susceptible que se esté tratando puede utilizarse en combinación con los compuestos de fórmula (I) con tal de que el agente particular sea clínicamente compatible con la terapia que emplea un compuesto de fórmula (I). Los agentes antineoplásicos típicos útiles en la presente invención incluyen, pero sin limitación, agentes antimicrotúbulos tales como diterpenoides y alcaloides de la vinca; complejos de coordinación de platino; agentes alquilantes tales como mostazas de nitrógeno, oxazafosforinas, alquilsulfonatos, nitrosoureas, y triazenos; agentes antibióticos tales como antraciclina, actinomicinas y bleomicinas; inhibidores de la topoisomerasa II tales como epipodofilotoxinas; antimetabolitos tales como análogos de purina y pirimidina y compuestos antifolato; inhibidores de la topoisomerasa I tales como camptotecinas;

ES 2 326 808 T3

hormonas y análogos hormonales; inhibidores de la ruta de transducción de señales; inhibidores de la angiogénesis de tirosina quinasa no receptora; agentes inmunoterápicos; agentes proapoptóticos; e inhibidores de la señalización del ciclo celular.

5 Los agentes antimicrotúbulos o antimitóticos son agentes específicos de fase activos contra los microtúbulos de células tumorales durante la fase M o la fase de mitosis del ciclo celular. Los ejemplos de agentes antimicrotúbulos, incluyen, pero sin limitación, diterpenoides y alcaloides de la vinca. Los ejemplos de diterpenoides incluyen, pero sin limitación, paclitaxel y su análogo docetaxel. Los ejemplos de alcaloides de la vinca incluyen, pero sin limitación, vinblastina, vincristina y vinorelbina.

10 Los complejos de coordinación de platino son agentes antineoplásicos inespecíficos de fase, que interactúan con el ADN. Los complejos de platino entran en las células tumorales, experimentan incorporación de agua y forman entrecruzamientos intra e intercatenarios con el ADN causando efectos biológicos adversos para el tumor. Los ejemplos de complejos de coordinación de platino incluyen, pero sin limitación, cisplatino y carboplatino.

15 Los agentes alquilantes son agente antineoplásicos inespecíficos de fase y electrófilos fuertes. Típicamente, los agentes alquilantes forman enlaces covalentes por alquilación con el ADN a través de restos nucleófilos de la molécula de ADN tales como grupos fosfato, amino e hidroxilo. Dicha alquilación altera la función de ácido nucleico conduciendo a la muerte celular. Los ejemplos de agentes alquilantes incluyen, pero sin limitación mostazas de nitrógeno tales como ciclofosfamida, melfalán y clorambucilo; sulfonatos de alquilo tales como busulfán; nitrosoureas tales como carmustina; triazenos tales como dacarbazina.

20 Los agentes quimioterápicos antibióticos son agentes inespecíficos de fase que se unen o se intercalan con el ADN. Típicamente dicha acción da como resultados complejos de ADN estables o rotura de cadenas, que altera la función ordinaria de los ácidos nucleicos conduciendo a muerte celular. Los ejemplos de agentes antibióticos antineoplásicos incluyen, pero sin limitación, actinomicinas tales como dactinomicina, antrociquinas tales como daunorrubicina y doxorubicina; y bleomicinas.

25 Los inhibidores de la topoisomerasa II incluyen, pero sin limitación, epipodofilotoxinas.

30 Las epipodofilotoxinas son agentes antineoplásicos específicos de fase derivados de la planta mandrágora. Las epipodofilotoxinas afectan típicamente a células en las fases S y G₂ del ciclo celular por formación de un complejo ternario con la topoisomerasa II y el ADN, causando rotura de cadenas de ADN. Las roturas de cadenas se acumulan y a continuación se produce la muerte celular. Los ejemplos de epipodofilotoxinas incluyen, pero sin limitación etopósido y tenipósido.

35 Los agentes neoplásicos antimetabolitos son agentes antineoplásicos específicos de fase que actúan en la fase S (síntesis de ADN) del ciclo celular por inhibición de la síntesis de ADN o por inhibición de la síntesis de bases de purina o pirimidina y por lo tanto limitación de la síntesis de ADN. Por consiguiente, la fase S no avanza y se produce a continuación la muerte celular. Los ejemplos de agentes antineoplásicos antimetabolitos incluyen, pero sin limitación, fluorouracilo, metotrexato, citarabina, mercaptopurina y tioguanina.

40 Las camptotecinas, incluyendo camptotecina y derivados de camptotecina, están disponibles o en desarrollo como inhibidores de la topoisomerasa I. Se piensa que la actividad citotóxica de las camptotecinas está relacionada con su actividad inhibidora de la topoisomerasa I. Los ejemplos de camptotecinas incluyen, pero sin limitación irinotecán, topotecán y las diversas formas ópticas de 7-(4-metilpiperazino-metileno)-10,11-etilendioxi-20-camptotecina.

45 Las hormonas y análogos hormonales con compuestos útiles para tratar cánceres en los que existe una relación entre la hormona u hormonas y el crecimiento y/o ausencia de crecimiento del cáncer. Los ejemplos de hormonas y análogos hormonales que se piensa que son útiles en el tratamiento de neoplasias incluyen, pero sin limitación, adrenocorticosteroides tales como prednisona y prenisolona que son útiles en el tratamiento de linfoma maligno y leucemia aguda en niños; aminoglutetimida y otros inhibidores de la aromatasas tales como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano útiles en el tratamiento del carcinoma adrenocortical y del carcinoma de mama dependiente de hormonas que contiene receptores de estrógenos; progestágenos tales como acetato de megestrol, útiles en el tratamiento del cáncer de mama dependiente de hormonas y del carcinoma endometrial; estrógenos, andrógenos y antiandrógenos tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, acetato de ciproterona y 5 α -reductasas tales como finasterina y dutasterida, útiles en el tratamiento de carcinoma prostático e hipertrofia prostática benigna; antiestrógenos tales como tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno útiles en el tratamiento del carcinoma de mama dependiente de hormonas; y hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) y análogos de la misma que estimulan la liberación de hormona luteinizante (LH) y/o hormona foliculoestimulante (FSH) para el tratamiento del carcinoma prostático, por ejemplo, agonistas y antagonistas de LHRH tales como acetato de goserelina y luprolida.

50 Son inhibidores de la ruta de transducción de señales los inhibidores que bloquean o inhiben un procedimiento químico que provoca un cambio intracelular. Como se usa en este documento, este cambio es proliferación o diferenciación celular. Los inhibidores de la transducción de señales útiles en la presente invención incluyen inhibidores de tirosina quinasa receptores, tirosina quinasa no receptoras, bloqueantes del dominio SH2/SH3, serina/treonina quinasa, fosfatidil inositol-3 quinasa, señalización del mioinositol y oncogenes Ras.

Varias proteínas tirosina quinasas catalizan la fosforilación de restos tirosilo específicos en diversas proteínas implicadas en la regulación del crecimiento celular. Dichas proteínas tirosina quinasas pueden clasificarse ampliamente como quinasas receptoras o no receptoras.

5 Las tirosinas quinasas receptoras son proteínas transmembrana que tienen un dominio de unión a ligando extra-
celular, un dominio transmembrana y un dominio tirosina quinasa. Las tirosinas quinasas receptoras están implicadas
en la regulación del crecimiento celular y a veces se denominan receptores de factores de crecimiento. Se ha demos-
trado que una activación inapropiada o descontrolada de muchas de estas quinasas, es decir, actividades receptoras
10 de factores de crecimiento quinasas anormales, por ejemplo, por sobreexpresión o mutación, da como resultado un
crecimiento celular descontrolado. Por consiguiente, la actividad anormal de dichas quinasas se ha relacionado con el
crecimiento de tejido maligno. Por consiguiente, los inhibidores de dichas quinasas proporcionarían procedimientos
de tratamiento del cáncer. Los receptores de factores de crecimiento incluyen, por ejemplo, receptor del factor de
crecimiento epidérmico (EGFr, ErbB2 y ErbB4), receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFr),
receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR), tirosina quinasa con dominios similar a inmunoglo-
15 bulina y de homología con el factor de crecimiento epidérmico (TIE-2), receptor de factor de crecimiento de insulina-
I (IGF-I), factor estimulante de colonias de macrófagos (cfms), BTK, cKit, cMet, receptores del factor de crecimiento
fibroblástico (FGF), receptores de Trk (TrkA, TrkB y TrkC), receptores de efrina (eph) y el protooncogén RET. Están
en desarrollo varios inhibidores de receptores de factores de crecimiento e incluyen antagonistas de ligando, anticuer-
pos, inhibidores de tirosina quinasa, oligonucleótidos antisentido y aptámeros. Se describen receptores de factores de
20 crecimiento y agentes que inhiben la función receptora de factores de crecimiento, por ejemplo en Kath, John C., Exp.
Opin. Ther. Patents (2000) 10 (6): 803-818; Shawver y col DDT Vol 2, N° 2 febrero de 1997; y Lofts, F. J. y col,
"Growth Factor Receptors as Targets", New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy, Ed. Workman, Paul y Kerr,
David, CRC Press 1994, Londres.

25 Las tirosina quinasas que no son quinasas receptoras de factores de crecimiento se denominan tirosina quinasas no
receptoras. Las tirosinas quinasas no receptoras útiles en la presente invención que son dianas o dianas potenciales de
fármacos antineoplásicos incluyen cSrc, Lck, Fyn, Yes, Jak, cAbl, FAK (quinasa de adhesión focal), tirosina quinasa de
Bruton y Bcr-Abl. Dichas quinasas no receptoras y agentes que inhiben la función de tirosina quinasas no receptoras
se describen en Sinh, S. y Corey, S. J., (1999) Journal of Hematotherapy and Stem Cell Research 8 (5): 465-80; y
30 Bolen, J. B., Brugge, J. S., (1997) Annual Review of Immunology. 15: 371-404.

Los bloqueantes de dominio SH2/SH3 son agentes que alteran la unión del dominio SH2 o SH3 en una diversi-
dad de enzimas o proteínas adaptadoras incluyendo, subunidad p85 de P13-K, quinasas de la familia Src, moléculas
adaptadoras (Shc, Crk, Nck, Grb2) y Ras-GAP. Los dominios SH2/SH3 como dianas para fármacos anticancerosos se
35 analizan en Smithgall, T. E. (1995), Journal of Pharmacological and Toxicological Methods. 34 (3) 125-32.

Los inhibidores de serina/treonina quinasas incluyendo bloqueantes de la cascada de MAP quinasas que inclu-
yen bloqueantes de Raf quinasas (Raf), Quinasa Regulada por Señal Extracelular Activada por Mitógeno (MEK) y
Quinasas Reguladas por Señal Extracelular (ERK); y bloqueantes de miembros de la familia de Proteína quinasa C,
40 incluyendo bloqueantes de subtipos de PKC (alfa, beta, gamma, epsilon, mu, lambda, iota, zeta), familia de quinasas
I κ B (IKK α , IKK β), quinasas de la familia PKB, miembros de la familia de quinasas Akt, y quinasas receptoras de TGF
beta. Dichas serina/treonina quinasas e inhibidores de las mismas se describen en Yamamoto, T., Taya, S., Kaibuchi,
K., (1999), Journal of Biochemistry. 126 (5) 799-803; Brodt, P., Samani, A., y Navab, R. (2000), Biochemical Phar-
macology, 60. 1101-1107; Massague, J., Weis-Garcia, F. (1996) Cancer Surveys. 27: 41-64; Philip, P. A., y Harris, A.
45 L. (1995), Cancer Treatment and Research. 78: 3-27, Lackey, K. y col Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters,
(10), 2000, 223-226; y Martinez-lacaci, L., y col, Int. J. Cancer (2000), 88 (1), 44-52.

También son útiles inhibidores de miembros de la familia de la fosfatidilinositol-3 quinasa incluyendo bloqueantes
de PI3-quinasa, ATM, ADN-PK, y Ku en combinación con la presente invención. Dichas quinasas se analizan en
50 Abraham, R. T. (1996), Current Opinion in Immunology. 8 (3) 412-8; Canman, C. E., Lim, D. S. (1998), Oncogene
17 (25) 3301-3308; Jackson, S. P. (1997), International Journal of Biochemistry and Cell Biology. 29 (7): 935-8; y
Zhong, H. y col, Cancer Res, (2000) 60 (6), 1541-1545.

También son útiles en combinación con la presente invención inhibidores de la señalización de Mioinositol tales
55 como bloqueantes de la fosfolipasa C y análogos de Mioinositol. Dichos inhibidores de señal se describen en Powis,
G., and Kozikowski A., (1994) New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy ed., Paul Workman and David Kerr,
CRC Press 1994, Londres.

Otro grupo de inhibidores de la ruta de transducción de señales útiles en combinación con la presente invención son
60 inhibidores del Oncogén Ras. Dichos inhibidores incluyen inhibidores de farnesiltransferasa, geranyl-geranyl-transfe-
rasa y CAAX proteasas así como oligonucleótidos antisentido, ribozimas e inmunoterapia. Se ha demostrado que
dichos inhibidores bloquean la activación de Ras en células que contienen Ras mutante de tipo silvestre, actuando de
este modo como agentes antiproliferación. La inhibición del oncogén Ras se analiza en Scharovsky, O. G., Rozados,
V. R., Gervasoni, S. I. Matar, P. (2000), Journal of Biomedical Science. 7 (4) 292-8; Ashby, M. N. (1998), Current
65 Opinion in Lipidology. 9 (2) 99-102; y BioChim. Biophys. Acta, (1989) 1423 (3): 19-30.

Como se ha mencionado anteriormente, anticuerpos contra la unión de ligando a quinasa receptora también pueden
servir como inhibidores de la transducción de señales. Este grupo de inhibidores de la ruta de transducción de señales

incluye el uso de anticuerpos humanizados contra el dominio de unión de ligando extracelular de tirosina quinasa receptoras. Por ejemplo, el anticuerpo específico de EGFR Imclone C225 (véase Green, M. C. y col, Monoclonal Antibody Therapy for Solid Tumors, Cancer Treat. Rev., (2000), 26 (4), 269-286); el anticuerpo de ErbB2 Herceptin® (véase Tyrosine Kinase Signaling in Breast Cancer: ErbB Family Receptor Tyrosine Kinases, Breast Cancer Res., 2000, 2 (3), 176-183); y el anticuerpo específico de VEGFR2 2CB (véase Brekken, R. A. y col, Selective Inhibition of VEGFR2 Activity by a Monoclonal AntiVEGF Antibody Blocks Tumor Growth in Mice, Cancer Res. (2000) 60, 5117-5124).

También pueden encontrar utilidad en la presente invención inhibidores de la angiogénesis de quinasa receptoras. Los inhibidores de la angiogénesis relacionados con VEGFR y TIE2 se han analizado anteriormente en relación con inhibidores de la transducción de señales (ambos receptores son tirosina quinasa receptoras). Otros inhibidores pueden usarse en combinación con los compuestos de la presente invención. Por ejemplo, también pueden demostrar utilidad en combinación con inhibidores de PLK anticuerpos antiVEGF que no reconocen a VEGFR (al receptor tirosina quinasa) pero que se unen al ligando; inhibidores de moléculas pequeñas de integrina (alfa, beta₃) que inhibirán la angiogénesis; endostatina y angiostatina (no-RTK).

Los agentes usados en regímenes inmunoterápicos también pueden ser útiles en combinación con los compuestos de fórmula (1).

Los agentes usados en regímenes proapoptóticos (por ejemplo, oligonucleótidos antisentido de bcl-2) también pueden usarse en la combinación de la presente invención. Los miembros de la familia Bcl-2 de proteínas bloquean la apoptosis. Por lo tanto, la regulación positiva de bcl-2 se ha relacionado con la quimiorresistencia. Los estudios han demostrado que el factor de crecimiento epidérmico (EGF) estimula miembros antiapoptóticos de la familia de bcl-2 (es decir, mcl-1). Por lo tanto, las estrategias diseñadas para regular negativamente la expresión de bcl-2 en tumores han demostrado beneficio clínico y están ahora en ensayos de Fase II/III, en concreto oligonucleótido antisentido de bcl-2 G3139 de Genta. Dichas estrategias proapoptóticas que usan la estrategia de oligonucleótidos antisentido para bcl-2 se analizan en Water JS y col., J. Clin. Oncol. 18: 1812-1823 (2000); y Kitada S y col., Antisense Res. Dev. 4: 71-79 (1994).

Los inhibidores de la señalización del ciclo celular inhiben moléculas implicadas en el control del ciclo celular. La quinasa dependientes de ciclina (CDK) y su interacción con ciclina controlan la progresión a través del ciclo celular eucariota. La activación e inactivación coordinada de diferentes complejos de ciclina/CDK es necesaria para una progresión normal a través del ciclo celular. Están en desarrollo varios inhibidores de la señalización del ciclo celular. Por ejemplo, se describen ejemplos de quinasa dependientes de ciclina, incluyendo CDK2, CDK4 y CDK6 e inhibidores para las mismas en, por ejemplo, Rosania, y col., Exp. Opin. Ther. Patents 10 (2): 215-230 (2000).

En una realización, los procedimientos de la presente invención comprenden administrar al animal un compuesto de fórmula (I) en combinación con un inhibidor de la ruta de transducción de señales, particularmente gefitinib (IRESSA®).

Los procedimientos y usos que emplean estas combinaciones pueden comprender la administración del compuesto de fórmula (I) y el otro agente quimioterápico/antineoplásico secuencialmente en cualquier orden o simultáneamente en composiciones farmacéuticas separadas o combinadas. Cuando se combinan en la misma formulación se apreciará que los dos compuestos deben ser estables y compatibles entre sí y con los otros componentes de la formulación y pueden formularse para administración.

Cuando se formulan por separado pueden proporcionarse en cualquier formulación conveniente, de una forma tal como la conocida para dichos compuestos en la técnica. Cuando un compuesto de fórmula (I) se usa en combinación con un agente quimioterápico, la dosis de cada compuesto puede diferir de la de cuando el compuesto se usa en solitario. Se apreciarán fácilmente dosis apropiadas por los especialistas en la técnica. La dosis apropiada del compuesto o compuestos de fórmula (I) y el otro u otros agentes terapéuticamente activos y los momentos relativos de administración se seleccionarán para conseguir el efecto terapéutico combinado deseado y están dentro de la experiencia y criterio del médico adjunto.

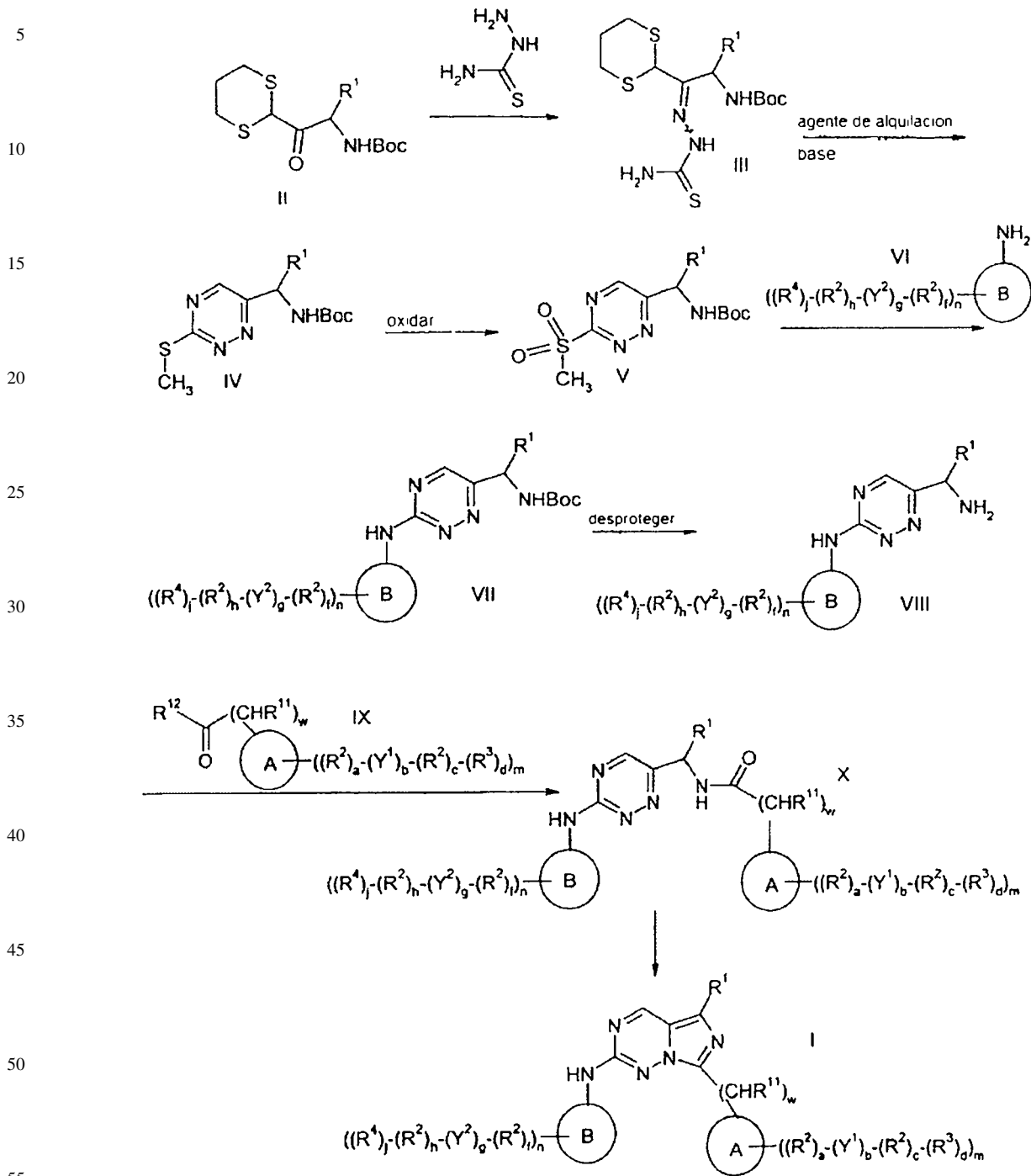
Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse convenientemente por el procedimiento indicado en el Esquema 1 que se muestra a continuación.

60

65

ES 2 326 808 T3

Esquema 1



en el que:

w es 0 ó 1;

R^{11} es H o alquilo C_{1-3} ;

R^1 es alquilo;

el Anillo A se selecciona entre el grupo constituido por cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heterociclo e 5-13 miembros y heteroarilo de 5-13 miembros;

ES 2 326 808 T3

el Anillo B se selecciona entre el grupo constituido por cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heterociclo de 5-13 miembros y heteroarilo de 5-13 miembros;

a, b, c, f, g y h son iguales o diferentes y cada uno es independientemente 0 ó 1; d y j son iguales o diferentes y son independientemente 1 ó 2;

cada R² es igual o diferente y se selecciona independientemente entre el grupo constituido por alquileo, alqueni-
leno y alquinileno;

Y¹ e Y² son iguales o diferentes y cada uno se selecciona independientemente entre el grupo constituido por-O-,
-S(O)q- y -N(R⁵)-; q es 0, 1 ó 2;

cada R³ y R⁴ es igual o diferente y cada uno se selecciona independientemente entre el grupo constituido por H,
halo, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, Ph, Het, -COR⁵, -CSR⁵, -CO₂R⁵, -COPh, -CO₂Ph,
-C(O)Het, -C(O)NR⁵R⁶, -C(S)NR⁵R⁶, -C(=NR⁵)R⁶, -C(=NR⁵)NR⁵R⁶, -CR⁵=N-OR⁶, -OR⁵, -OCOR⁵, -S(O)_pR⁵, -S
(O)₂OH, -S(O)_pNR⁵R⁶, -NR⁵R⁶, -NR⁵COR⁶, -NR⁵CO₂R⁶, -NR⁵SO₂R⁶, -NO₂, -CN, -SCN y -N₃;

cada p es igual o diferente y es 0, 1 ó 2;

m y n son iguales o diferentes y cada uno es independientemente 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

cada R⁵ y cada R⁶ son iguales o diferentes y cada uno se selecciona independientemente entre el grupo constituido
por H, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo y cicloalqueno;

R¹² es OH o halo, particularmente cloro;

Ph es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por
halo, alquilo, -CO₂R⁵, -OR⁵, -SO₂R⁵, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁵R⁶, -R²-(NR⁵R⁶)CO₂R⁵, Het, -R²-Het, -CN y -N₃;

Het es un grupo heterociclo o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos
seleccionados entre el grupo constituido por N, O y S opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes
seleccionados entre el grupo constituido por halo, alquilo, -CO₂R⁵, -C(O)NR⁵R⁶, -OR⁵, -SO₂R⁵, -SO₂NR⁵R⁶,
-NR⁵R⁶, oxo, -CN y -N₃; y

Boc es un grupo protector de *N-terc*-butoxicarbonilo.

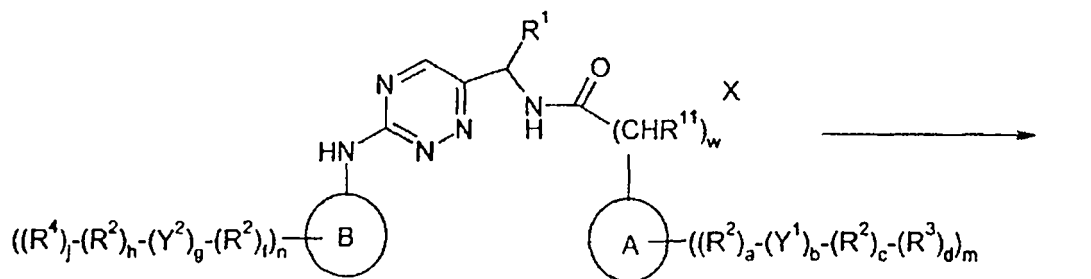
En general, el procedimiento para preparar los compuestos de fórmula (I) (habiéndose definido todas las fórmulas
y todas las variables formulas con respecto al Esquema 1) comprende las etapas de:

- (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con tiosemicarbazida para preparar un compuesto de fórmula (III);
- (b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III) con un agente de alquilación y una base acuosa para preparar un compuesto de fórmula (IV);
- (c) oxidar el compuesto de fórmula (IV) para preparar un compuesto de fórmula (V);
- (d) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (V) con un compuesto de fórmula (VI) para preparar un compuesto de fórmula (VII);
- (e) desproteger el compuesto de fórmula (VII) para preparar un compuesto de fórmula (VIII);
- (f) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VIII) con un compuesto de fórmula (IX) para preparar un compuesto de fórmula (X); y
- (g) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (X) con un reactivo de ciclación para preparar un compuesto de fórmula (I).

El orden de las etapas anteriores no es crítico para la práctica de la invención y el procedimiento puede practicarse
realizando las etapas en cualquier orden adecuado basándose en el conocimiento de los especialistas en la técnica.

ES 2 326 808 T3

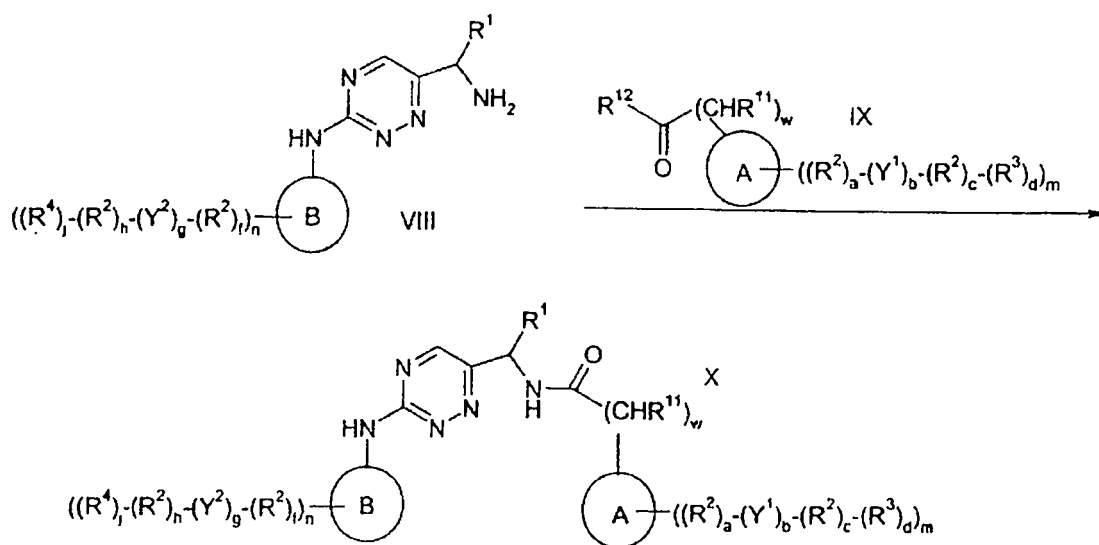
Más específicamente, un compuesto de fórmula (I) puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (X):



en la que todas las variables son como se han definido anteriormente, con un agente de ciclación.

En una realización particular, el reactivo de ciclación es un reactivo de ciclación deshidratante. La reacción se realiza típicamente en forma pura o en un disolvente adecuado. La reacción puede calentarse opcionalmente a una temperatura de aproximadamente 20 a 150°C. Los ejemplos de reactivos de ciclación adecuados incluyen, pero sin limitación, oxiclورو de fósforo, cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo y ácido polifosfórico. Los disolventes adecuados incluyen, pero sin limitación, 1,2-dicloroetano, diclorometano, cloroformo y piridina. La reacción puede realizarse en presencia o ausencia de aditivos adicionales. Los ejemplos de aditivos adicionales incluyen, pero sin limitación, 1,2,4-triazol, *N,N*-dimetilformamida y cloruro de tetrabutilamonio.

Un compuesto de fórmula (X) puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IX) con un compuesto de fórmula (VIII).

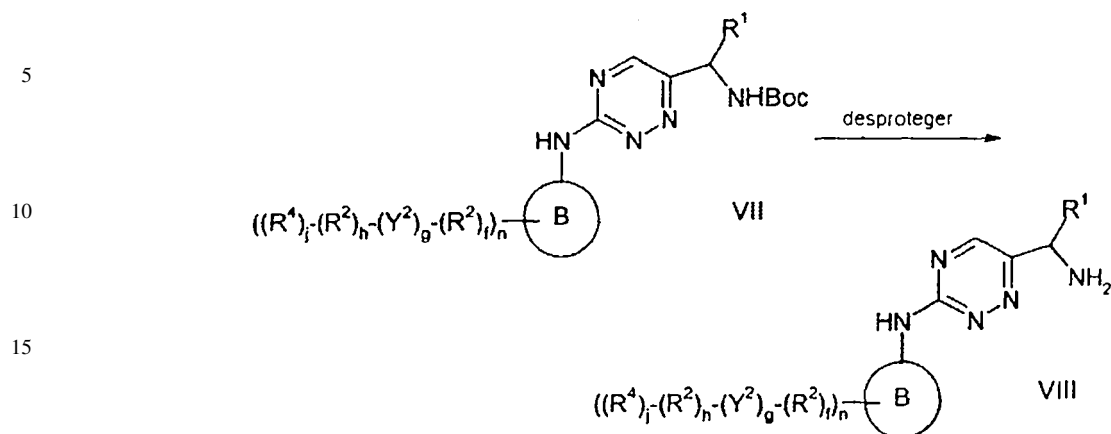


en la que todas las variables son como se han definido anteriormente.

En una realización, el compuesto de fórmula (VIII) se hace reaccionar con el compuesto de fórmula (IX) y un agente de activación adecuado. Los agentes de activación adecuados están disponibles en el mercado e incluyen, pero sin limitación, hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N'*-tetrametiluronio (HATU), clorhidrato de 1-(3-dimetilamino-propil)-3-etilcarbodiimida, 1,1'-carbonildiimidazol y cloruro de oxalilo, y similares. La reacción se realiza típicamente en presencia de una base. Las bases adecuadas incluyen, pero sin limitación, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, 2,4,6-colidina y 2,6-lutidina. La reacción del compuesto de fórmula (IX) con el agente de activación produce el éster activado del compuesto de fórmula (IX). Será evidente para los especialistas en la técnica que el éster activado del compuesto de fórmula (IX) puede generarse y hacerse reaccionar con el compuesto de fórmula (VIII) *in situ* o puede aislarse antes de la reacción con un compuesto de fórmula (VIII). La reacción se realiza típicamente en un disolvente inerte. Los disolventes adecuados incluyen, pero sin limitación, *N,N*-dimetilformamida, diclorometano, acetonitrilo, tetrahidrofurano, dioxano y 1,2-dimetil-etilenglicol. Los compuestos de fórmula (IX) están disponibles en el mercado o pueden prepararse usando técnicas convencionales conocidas por los especialistas en la técnica.

ES 2 326 808 T3

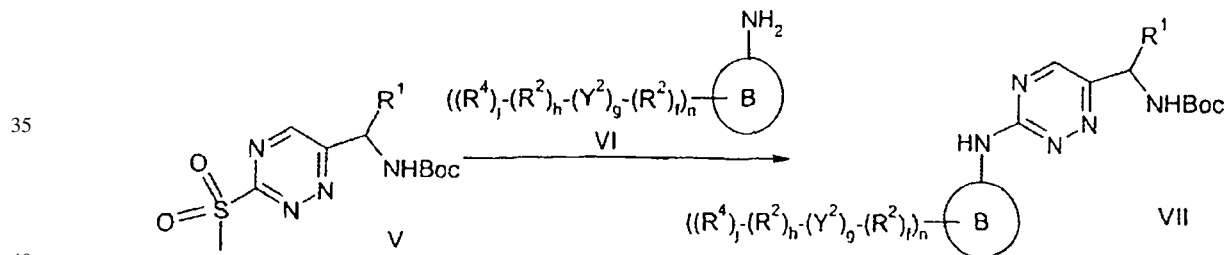
Los compuestos de fórmula (VIII) pueden prepararse desprotegiendo un compuesto de fórmula (VII).



en la que todas las variables son como se han definido anteriormente.

Un compuesto de fórmula (VII) puede desprotegerse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (VII) con un ácido adecuado. Los ácidos adecuados incluyen, pero sin limitación, ácido trifluoroacético y ácido clorhídrico. La reacción puede realizarse en forma pura o en un disolvente adecuado. Los disolventes adecuados incluyen, pero sin limitación, metanol, diclorometano y dioxano.

Un compuesto de fórmula (VII) pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (V) con un compuesto de fórmula (VI).

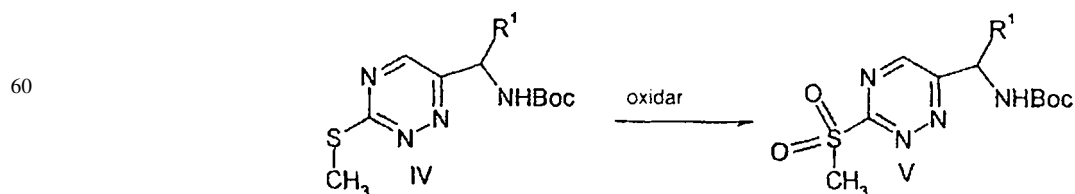


en la que todas las variables son como se han definido anteriormente con respecto al Esquema 1.

En una realización, la reacción se realiza en presencia de un catalizador ácido. Los ácidos adecuados incluyen, pero sin limitación, ácido 4-toluenosulfónico, ácido 3-clorobenzoico y ácido clorhídrico. Los disolventes adecuados incluyen, pero sin limitación, tetrahidrofurano, dioxano y *N,N*-dimetilformamida. Típicamente, la reacción se realiza en un disolvente inerte. La reacción puede calentarse opcionalmente de aproximadamente 40 a aproximadamente 80°C. Preferiblemente, la reacción se realiza haciendo reaccionar cantidades equimolares de un compuesto de fórmula (V) con un compuesto de fórmula (VI), pero la reacción también puede realizarse en presencia de un exceso de compuesto de la fórmula (VI).

Los compuestos de fórmula (VI) están disponibles en el mercado o pueden prepararse usando técnicas convencionales conocidas por los especialistas en la técnica.

Los compuestos de fórmula (V) pueden prepararse por oxidación de un compuesto de fórmula (IV).

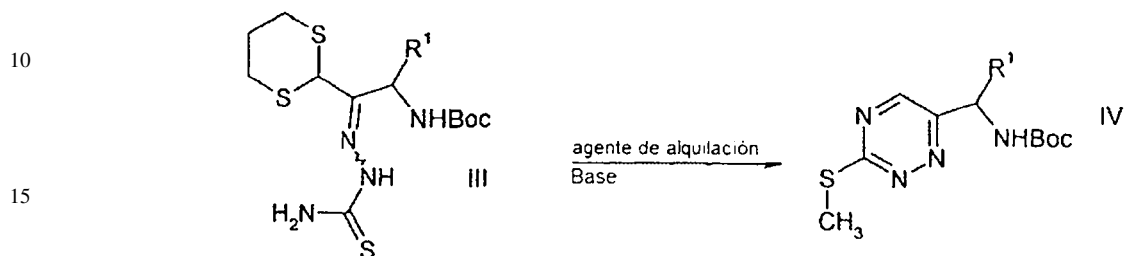


en la que todas las variables son como se han definido anteriormente con respecto al Esquema 1.

ES 2 326 808 T3

La reacción se realiza típicamente en un disolvente inerte. Los disolventes adecuados incluyen, pero sin limitación, diclorometano, 1,2-dicloroetano y cloroformo. Los reactivos de oxidación adecuados incluyen, pero sin limitación, ácido *m*-cloroperbenzoico (mCPBA) y similares.

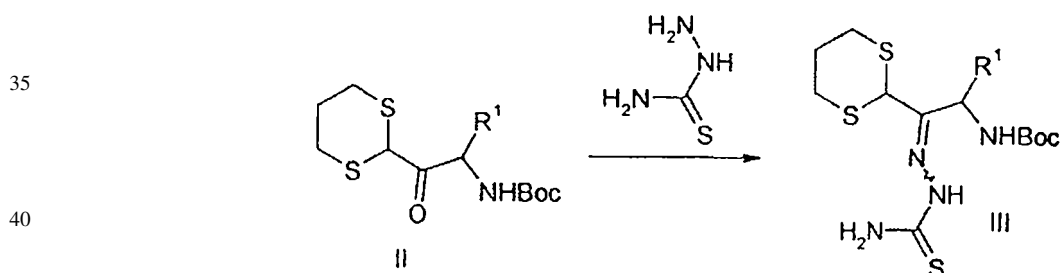
5 Los compuestos de fórmula (IV) pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (III) con un agente de alquilación y una base acuosa.



20 en la que todas las variables son como se han definido anteriormente.

Los agentes de alquilación adecuados incluyen, pero sin limitación, yodometano. Las bases adecuadas incluyen, pero sin limitación, carbonato cálcico, carbonato de cesio, carbonato potásico e hidróxido sódico. La reacción se realiza típicamente en una mezcla de un disolvente orgánico y agua. La reacción puede calentarse opcionalmente de aproximadamente 40 a aproximadamente 60°C. Los disolventes orgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, acetonitrilo.

Los compuestos de fórmula (III) pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II) con tiocarbamida.



45 en la que todas las variables son como se han definido anteriormente.

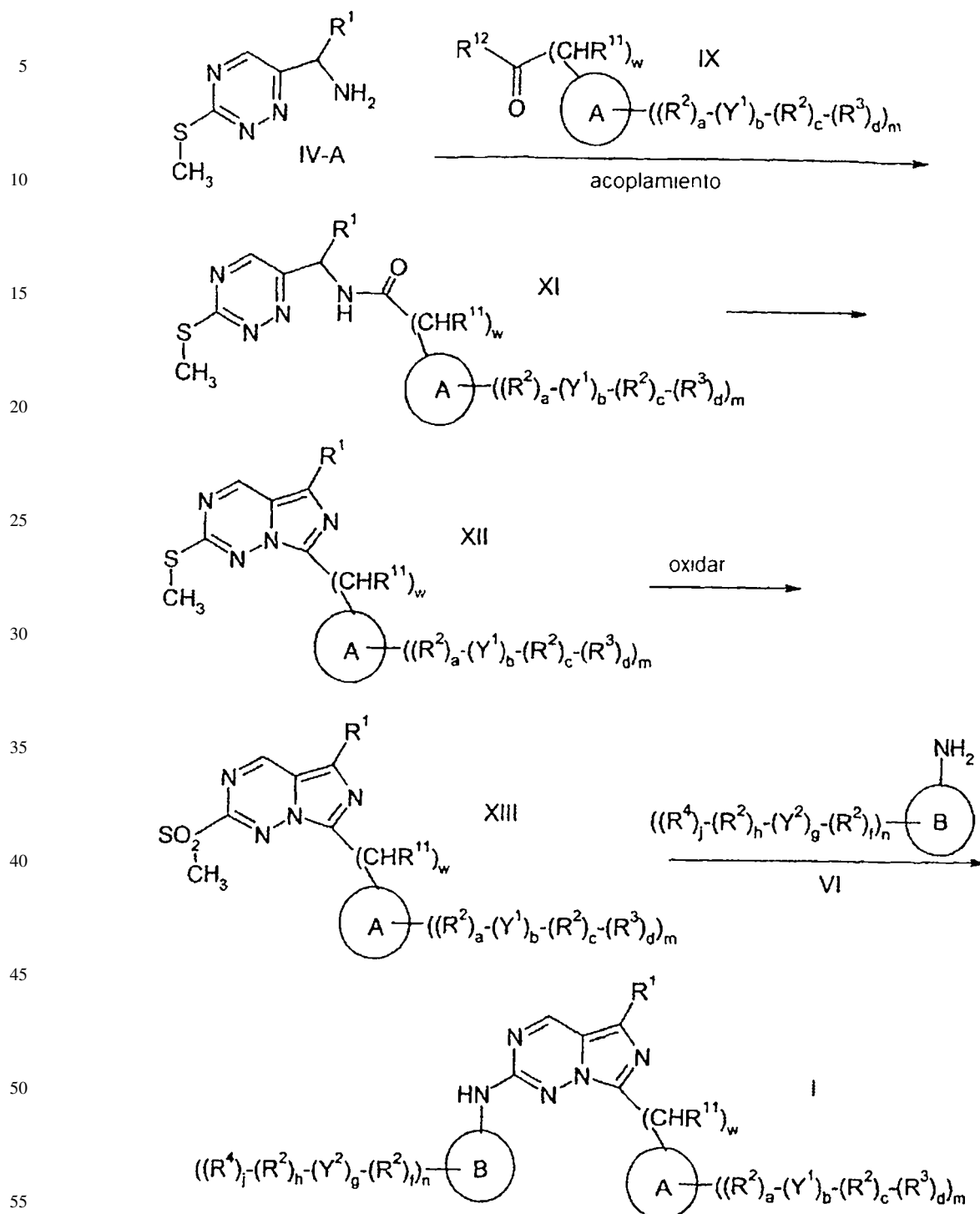
En una realización, la reacción se realiza en presencia de un catalizador ácido. Los ácidos adecuados incluyen, pero sin limitación, ácido 4-toluenosulfónico. La reacción se realiza típicamente en un disolvente inerte. Los disolventes adecuados incluyen, pero sin limitación, etanol y tolueno. La reacción puede calentarse opcionalmente de aproximadamente 40 a aproximadamente 110°C.

Los compuestos de fórmula (II) pueden prepararse de acuerdo con procedimientos descritos en la bibliografía a partir de las amidas de Weinreb correspondientes. Véase Brown, P., *et al.*, J. Med. Chem. 39: 446-457 (1996). Las amidas de Weinreb están disponibles en el mercado o pueden prepararse a partir de los ácidos correspondientes por procedimientos conocidos por los especialistas en la técnica. Véase Brown, P., *et al.*, J. Med. Chem. 39: 446-457 (1996).

Como se ha indicado anteriormente, las etapas de la síntesis anterior puede realizarse en cualquier orden adecuado, como se apreciará por los especialistas en la técnica. Por ejemplo, en el Esquema 1-A que se muestra a continuación se resume una síntesis alternativa adecuada.

65

Esquema 1-A



en el que todas las variables son como se han definido anteriormente.

60 En general, el procedimiento para preparar los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con el Esquema 1-A comprende las etapas de:

- (a) hacer reaccionar un compuesto desprotegido de fórmula (IV-A) con un compuesto de fórmula (IX) para preparar un compuesto de fórmula (XI);
- 65 (b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XI) con un reactivo de ciclación para preparar un compuesto de fórmula (XII);
- (c) oxidar el compuesto de fórmula (XII) para preparar un compuesto de fórmula (XIII); y

(d) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XIII) con un compuesto de fórmula (VI) para preparar un compuesto de fórmula (I).

La reacción del compuesto de fórmula (XIII) con un compuesto de fórmula (VI) puede realizarse de manera análoga a la reacción del compuesto de fórmula (V) y (VI) en el Esquema 1. En una realización, el compuesto de fórmula (XIII) con un compuesto de fórmula (VI) se realiza a temperaturas elevadas, por ejemplo a aproximadamente 180°C. En otra realización, el compuesto de fórmula (XIII) se hace reaccionar con el compuesto de fórmula (VI) mediante la adición del compuesto de fórmula (XIII) en solución a una solución que contiene el compuesto de fórmula (VI) y una base (por ejemplo, n-butil litio) en un disolvente aprótico polar tal como tetrahidrofurano a aproximadamente -78°C y después calentando lentamente la solución a temperatura ambiente.

La oxidación del compuesto de fórmula (XII) puede realizarse de manera análoga a la oxidación del compuesto de fórmula (IV) en el Esquema 1.

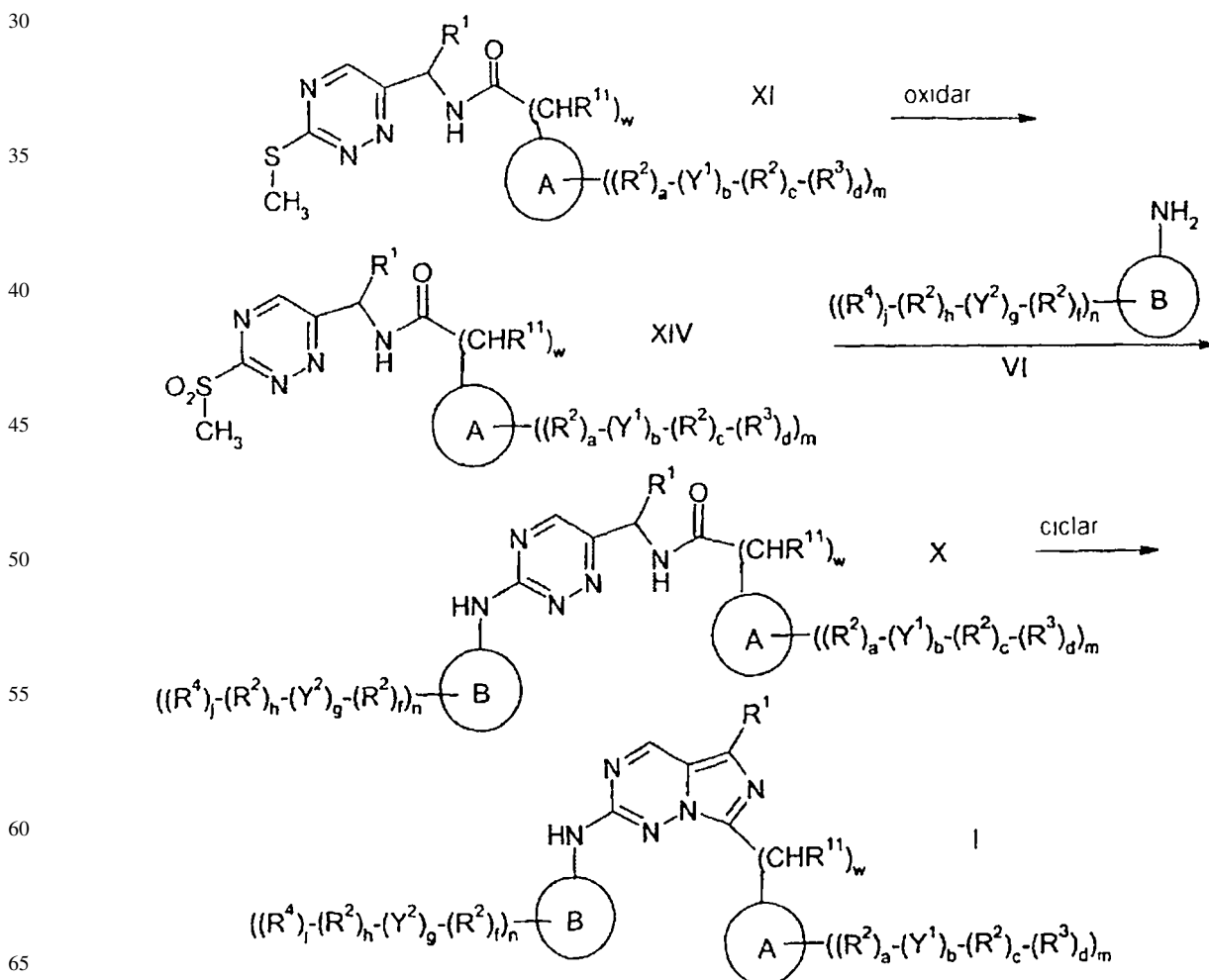
La ciclación del compuesto de fórmula (XI) puede realizarse de manera análoga a la ciclación del compuesto de fórmula (III) en el Esquema 1.

La reacción de acoplamiento del compuesto de fórmula (IV-A) con el compuesto de fórmula (IX) puede realizarse de manera análoga a la reacción de acoplamiento del compuesto de fórmula (VIII) con el compuesto de fórmula (IX).

El compuesto de fórmula (IV-A) puede prepararse desprotegiendo el compuesto de fórmula (IV) del Esquema 1. Los procedimientos adecuados para la desprotección del compuesto de fórmula (IV) son análogos a los descritos anteriormente para la desprotección del compuesto de fórmula (VII) de acuerdo con el Esquema 1.

Como se apreciará por los especialistas en la técnica, la síntesis anterior también puede realizarse partiendo con el análogo de sulfuro de fórmula (XI), y posteriormente desplazando la sulfona correspondiente con la anilina de fórmula (VI) antes de realizar la etapa de ciclación, de acuerdo con el Esquema 1-B que se muestra a continuación.

Esquema 1-B



en el que todas las variables son como se han definido anteriormente.

ES 2 326 808 T3

En general, el procedimiento para preparar los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con el Esquema 1-B comprende las etapas de:

- (a) oxidar el compuesto de fórmula (XI) para preparar un compuesto de fórmula (XIV);
- (b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XIV) con el compuesto de fórmula (VI) para preparar un compuesto de fórmula (X); y
- (c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (X) con un reactivo de ciclación para preparar un compuesto de fórmula (I).

La oxidación del compuesto de fórmula (XI) puede realizarse usando de manera análoga a la oxidación del compuesto de fórmula (IV) de acuerdo con el Esquema 1, o la oxidación del compuesto de fórmula (XII) en el Esquema 1-A.

El desplazamiento de la sulfona del compuesto de fórmula (XIV) usando la anilina de fórmula (VI) puede realizarse de manera análoga al desplazamiento de la sulfona del compuesto de fórmula (V) de acuerdo con el Esquema 1.

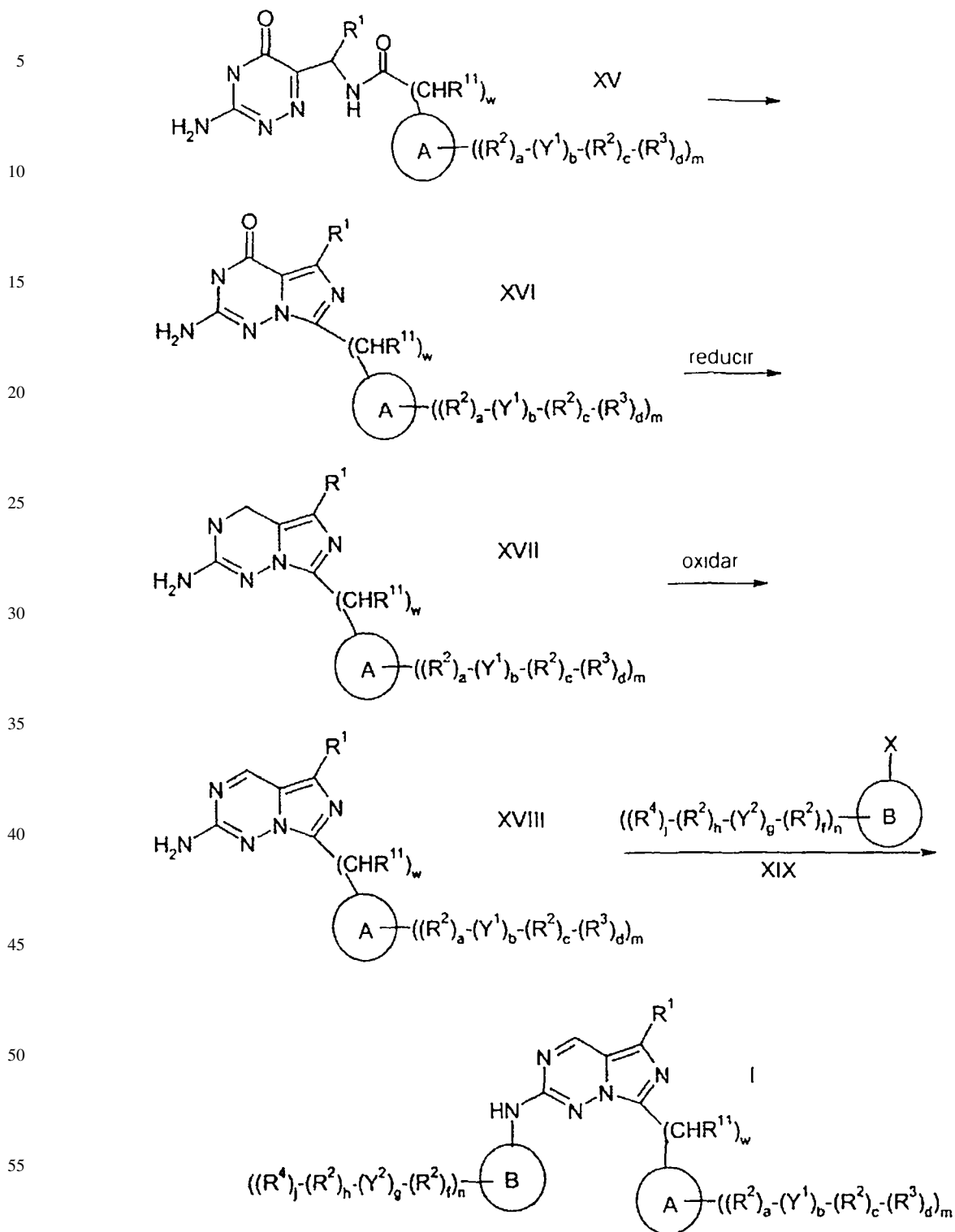
La ciclación del compuesto de fórmula (X) se ha descrito anteriormente con respecto al Esquema 1.

En otra realización de la presente invención, un compuesto de fórmula (I) puede prepararse de acuerdo con el procedimiento indicado en el Esquema 2 a continuación.

(Esquema pasa a página siguiente)

ES 2 326 808 T3

Esquema 2



60 en el que:

w es 0 ó 1;

R^{11} es H o alquilo C_{1-3} ;

65

R^1 es alquilo;

ES 2 326 808 T3

el Anillo A se selecciona entre el grupo constituido por cicloalquilo, arilo, heterociclo de 5-13 miembros y heteroarilo de 5-13 miembros;

el Anillo B se selecciona entre el grupo constituido por cicloalquilo, arilo, heterociclo de 5-13 miembros y heteroarilo de 5-13 miembros;

a, b, c, f, g y h son iguales o diferentes y cada uno es independientemente 0 ó 1;

d y j son iguales o diferentes y son independientemente 1 ó 2;

cada R² es igual o diferente y es alquileo;

Y¹ e Y² son iguales o diferentes y cada uno se selecciona independientemente entre el grupo constituido por -O-, -S(O)_q- y -N(R⁵)-; q es 0, 1 ó 2;

cada R³ y R⁴ es igual o diferente y cada uno se selecciona independientemente entre el grupo constituido por H, halo, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, Ph, Het, -OR⁵, -S(O)_pR⁵, -S(O)₂OH, -S(O)_pNR⁵R⁶, -NR⁵R⁶ y -NR⁵SO₂R⁶;

cada p es igual o diferente y es 0, 1 ó 2;

m y n son iguales o diferentes y cada uno es independientemente 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

cada R⁵ y cada R⁶ son iguales o diferentes y cada uno se selecciona independientemente entre el grupo constituido por H, alquilo y cicloalquilo;

Ph es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por halo, alquilo, -OR⁵, -SO₂R⁵, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁵R⁶, Het y -R²-Het;

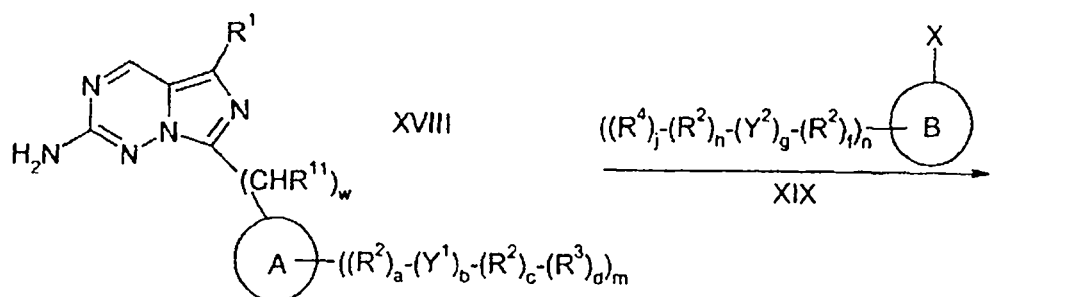
Het es un grupo heterociclo o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo constituido por N, O y S opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por halo, alquilo, -OR⁵, -SO₂R⁵, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁵R⁶ y oxo; y X es Cl, Br, I o triflato.

En general, el procedimiento para preparar los compuestos de fórmula (I) (habiéndose definido anteriormente todas las fórmulas y todas las demás variables con respecto al Esquema 2) comprende las etapas de:

- (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XV) con un reactivo de ciclación para preparar un compuesto de fórmula (XVI);
- (b) reducir el compuesto de fórmula (XVI) con un agente reductor para preparar un compuesto de fórmula (XVII);
- (c) oxidar un compuesto de fórmula (XVII) con un reactivo de oxidación para preparar un compuesto de fórmula (XVIII); y
- (d) hacer reaccionar (es decir, acoplar) un compuesto de fórmula (XVIII) con un compuesto de fórmula (XIX) para preparar un compuesto de fórmula (I).

El orden de las etapas anteriores no es crítico para la práctica de la invención y el procedimiento puede practicarse realizando las etapas en cualquier orden adecuado basándose en el conocimiento de los especialistas en la técnica.

Más específicamente, un compuesto de fórmula (I) puede prepararse por acoplamiento de un compuesto de fórmula (XVIII) con un compuesto de fórmula (XIX).

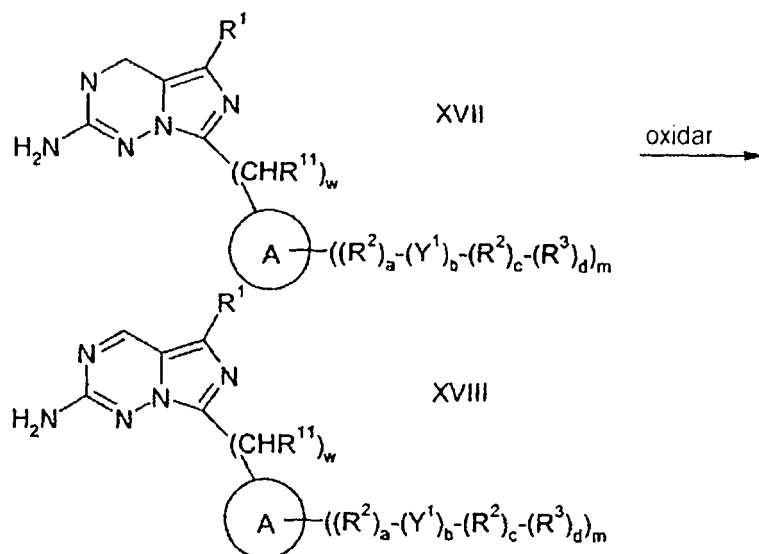


en la que todas las variables son como se han definido anteriormente con respecto al Esquema 2.

ES 2 326 808 T3

La reacción de acoplamiento puede realizarse usando técnicas conocidas en la técnica para la aminación de Buchwald-Hartwig. Típicamente, la reacción se realiza en presencia de una sal de paladio, un ligando adecuado y una base. Típicamente, la reacción se realiza en un disolvente inerte. La reacción puede calentarse opcionalmente a una temperatura de aproximadamente 20 a aproximadamente 150°C. Los ejemplos de sales de paladio adecuadas incluyen, pero sin limitación, acetato de paladio (II) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0). Los ligandos adecuados incluyen, pero sin limitación, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, tri-*t*-butilfosfina, 2-(di-*t*-butilfosfino)bifenilo y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno. Las bases adecuadas incluyen, pero sin limitación, *t*-butóxido sódico y carbonato de cesio. Los disolventes adecuados incluyen, pero sin limitación, dioxano, tolueno y éter dimetílico de etilenglicol. Los compuestos de fórmula (XIX) están disponibles en el mercado o pueden prepararse usando técnicas convencionales.

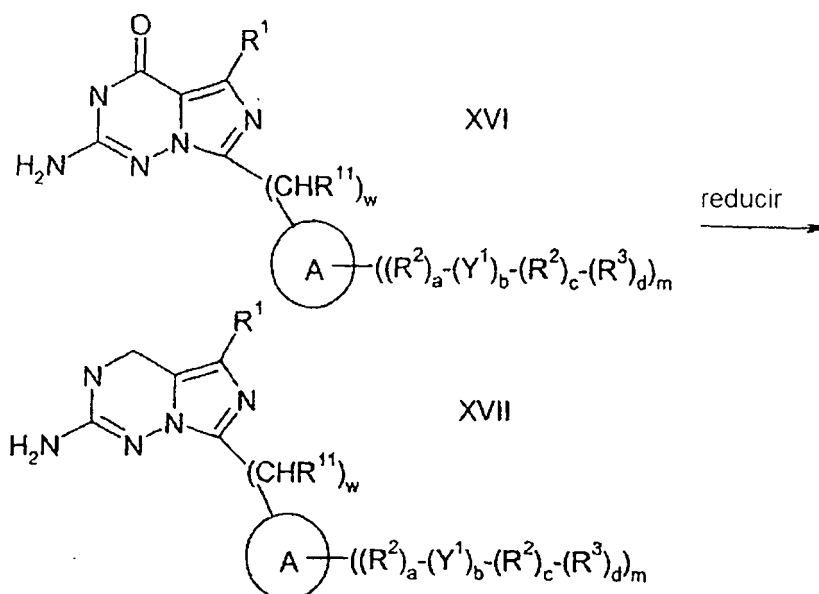
Un compuesto de fórmula (XVIII) puede prepararse por oxidación de un compuesto de fórmula (XVII) con un agente de oxidación.



en la que todas las variables son como se han definido anteriormente con respecto al Esquema 2.

La reacción se realiza típicamente en un disolvente inerte. La reacción puede calentarse opcionalmente a una temperatura de aproximadamente 80 a aproximadamente 200°C. Los ejemplos de agentes de oxidación adecuados incluyen, pero sin limitación, paladio (0) sobre carbono con oxígeno ambiental. Los disolventes adecuados incluyen, pero sin limitación, etanol, tolueno, tetrahidrofurano, dioxano, *p*-cimeno, y éter dimetílico de etilenglicol.

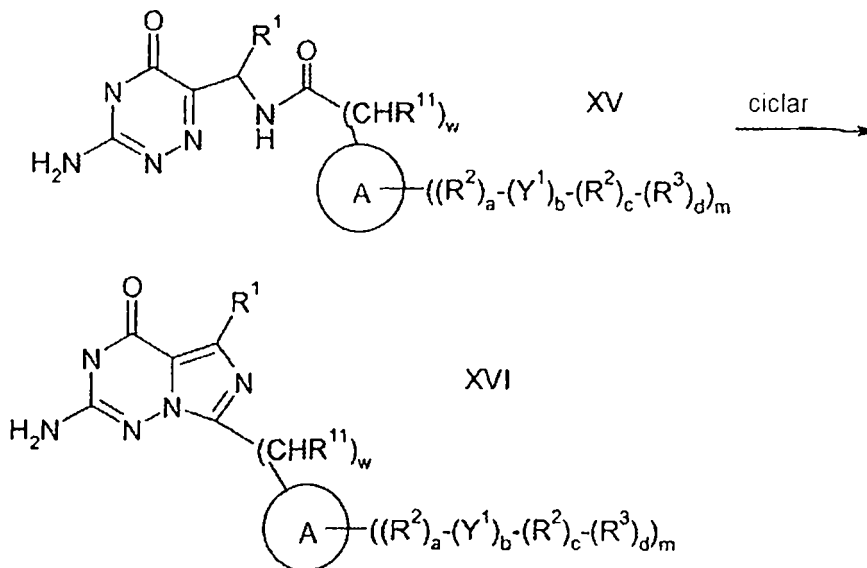
Un compuesto de fórmula (XVII) puede prepararse por reducción de un compuesto de fórmula (XVI) con un agente reductor.



en la que todas las variables son como se han definido anteriormente con respecto al Esquema 2.

La reacción se realiza típicamente en un disolvente inerte. La reacción puede calentarse opcionalmente a una temperatura de aproximadamente 70 a aproximadamente 120°C. Los ejemplos de agentes reductores adecuados incluyen, pero sin limitación, hidruro de litio y aluminio. Los disolventes adecuados incluyen, pero sin limitación, tetrahidrofurano y éter dimetílico de etilenglicol.

Un compuesto de fórmula (XVI) puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XV) con un reactivo de ciclación.



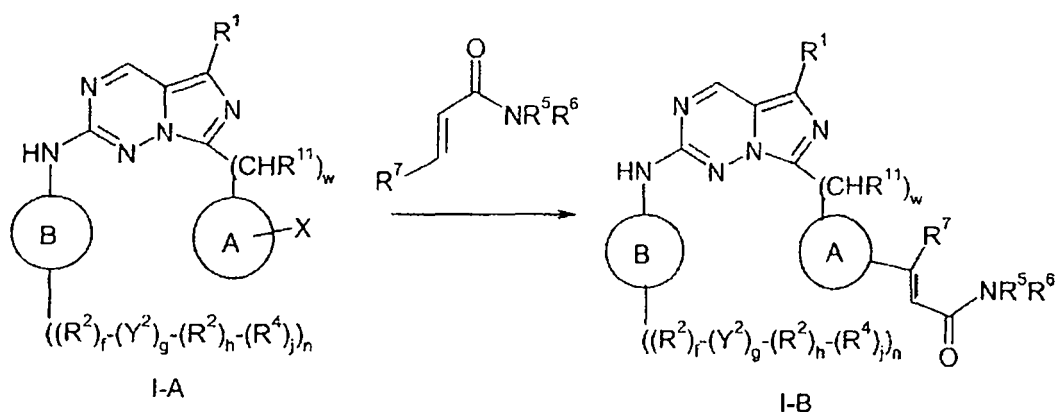
en la que todas las variables son como se han definido anteriormente con respecto al Esquema 2.

La reacción se realiza típicamente en forma pura o en un disolvente adecuado. La reacción puede calentarse opcionalmente a una temperatura de aproximadamente 20 a aproximadamente 150°C. Los ejemplos de reactivos de ciclación adecuados incluyen, pero sin limitación, oxiclorigo de fósforo, cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo y ácido polifosfórico. Los ejemplos de aditivos adecuados incluyen, pero sin limitación, 1,2,4-triazol, *N,N*-dimetilformamida y cloruro de tetrabutilamonio. Los disolventes adecuados incluyen, pero sin limitación, 1,2-dicloroetano, diclorometano y cloroformo.

Los compuestos de fórmula (XV) pueden prepararse por un especialistas en la técnica de acuerdo con procedimientos bibliográficos a partir de los ácidos y aminas correspondientes. Véase Charles, L., *et al.*, J. Chem. Soc. Perkins Trans. I. 1139-1146 (1980) y Knutsen, L., *et al.*, J. Chem. Soc. Perkins Trans. I. 229-238 (1984).

Como se apreciará por los especialistas en la técnica, un compuesto de fórmula (I) preparado de acuerdo con cualquiera de los procedimientos de síntesis anteriores puede convertirse en un compuesto diferente de fórmula (I) usando técnicas convencionales. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) puede convertirse en un compuesto diferente de fórmula (I) por acoplamiento catalizado con paladio. Existen varios mecanismos de reacción convencionales que pueden emplearse para realizar este acoplamiento.

Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I-A) puede convertirse en un compuesto de fórmula (I-B) usando una reacción de Heck.



ES 2 326 808 T3

en la que:

el Anillo A se selecciona entre el grupo constituido por arilo y heteroarilo de 5-13 miembros;

el grupo $-(R^2)_f-(Y^2)_g-(R^2)_h-(R^4)_j)_n$ no es Cl, Br, I o triflato;

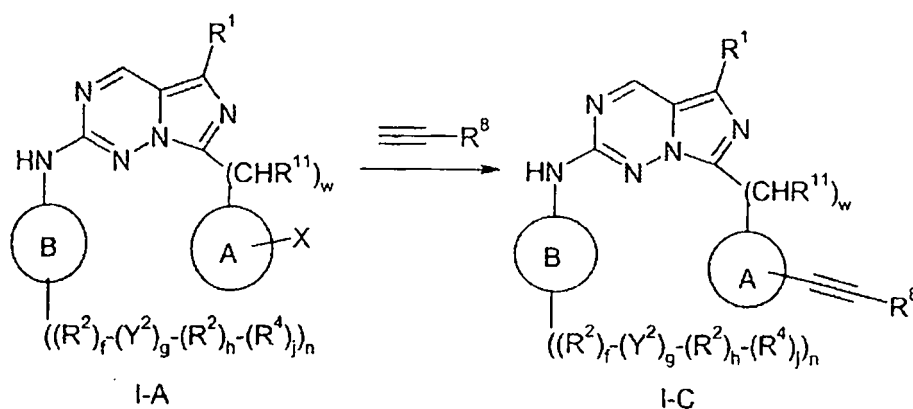
X es Cl, Br, I, o triflato;

R^7 es H o Ph; y

todas las demás son como se han definido anteriormente.

Típicamente, la reacción se realiza en presencia de una cantidad catalítica de sal de paladio, un ligando adecuado y una base. La reacción se realiza típicamente en un disolvente inerte. La reacción puede calentarse opcionalmente a una temperatura de aproximadamente 20 a aproximadamente 150°C. Los ejemplos de sales de paladio adecuadas incluyen, pero sin limitación, acetato de paladio (II), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0). Los ligandos adecuados incluyen, pero sin limitación, trifenilfosfina y tris(*o*-tolil)fosfina. Las bases adecuadas incluyen, pero sin limitación, trietilamina y carbonato potásico. Los disolventes adecuados incluyen, pero sin limitación, dioxano, tolueno y acetonitrilo.

En otra realización, un compuesto de fórmula (I-A) puede convertirse en un compuesto de fórmula (I-C) usando condiciones de reacción de Sonagashira.



en la que:

el Anillo A se selecciona entre el grupo constituido por arilo y heteroarilo de 5-13 miembros;

el grupo $-(R^2)_f-(Y^2)_g-(R^2)_h-(R^4)_j)_n$ no es Cl, Br, I o triflato;

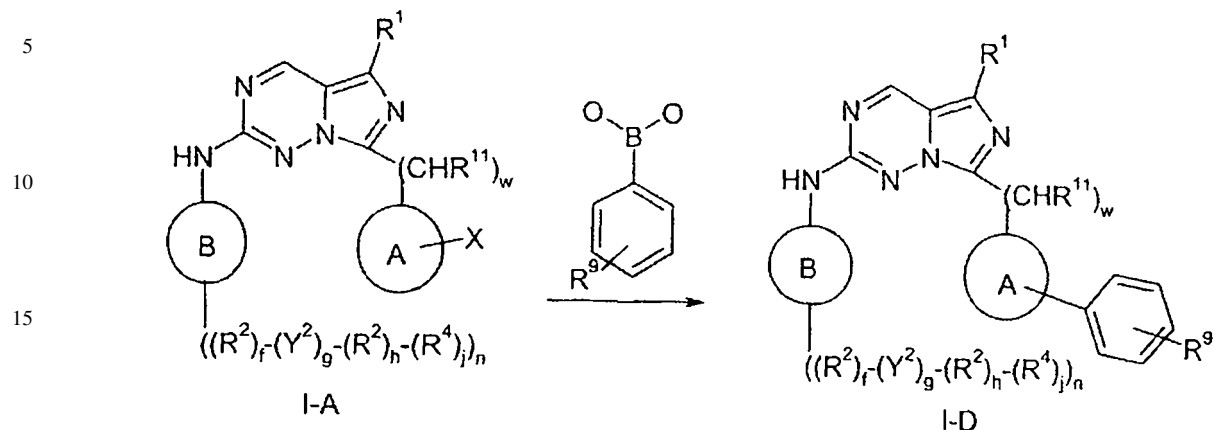
X es Cl, Br, I, o triflato;

R^8 es $-(R^2)_c-R^3$, donde c, R^2 y R^3 son como se han definido anteriormente; y

todas las demás variables son como se han definido anteriormente.

Típicamente, la reacción se realiza en presencia de una cantidad catalítica de sal de paladio, una cantidad catalítica de sal de cobre, un ligando adecuado y una base. La reacción se realiza típicamente en un disolvente inerte. La reacción puede calentarse opcionalmente a una temperatura de aproximadamente 20 a aproximadamente 150°C. Los ejemplos de sales de paladio adecuadas incluyen, pero sin limitación, cloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio (II). Las sales de cobre adecuadas incluyen, pero sin limitación, yoduro de cobre (I). Las bases adecuadas incluyen, pero sin limitación, trietilamina. Los disolventes adecuados incluyen, pero sin limitación, dimetilformamida.

En otra realización, un compuesto de fórmula (I-A) puede convertirse en un compuesto de fórmula (I-D) usando condiciones de reacción de Suzuki.



en la que:

el Anillo A se selecciona entre el grupo constituido por arilo y heteroarilo de 5-13 miembros;

el grupo $-(R^2)_f-(Y^2)_g-(R^2)_h-(R^4)_i)_n$ no es Cl, Br, I o triflato;

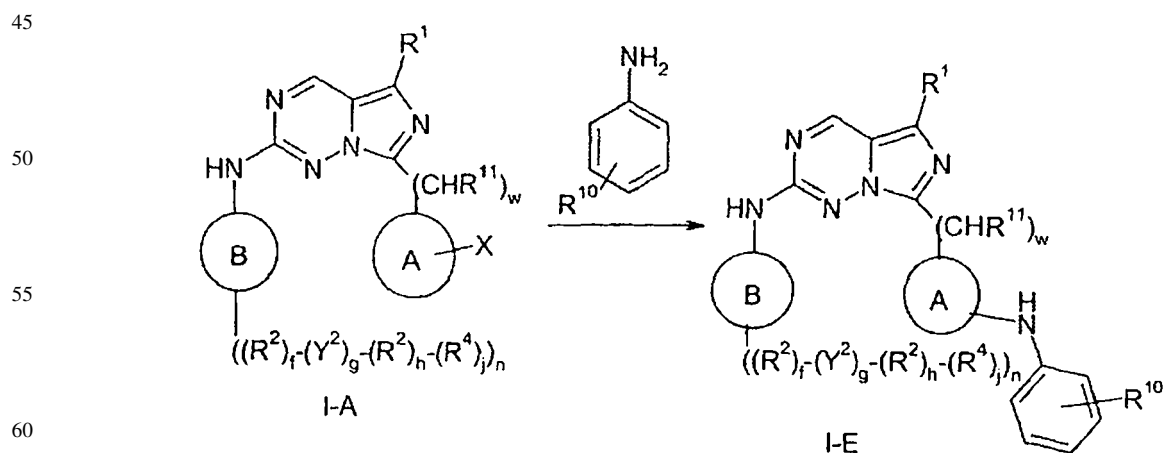
X es Cl, Br, I, o triflato;

R^9 se selecciona entre el grupo constituido por halo, alquilo, $-OR^5$, $-SO_2R^5$, $-SO_2NR^5R^6$, $-NR^5R^6$, Het y $-R^2$ -Het; y

todas las demás variables son como se han definido anteriormente.

Típicamente, la reacción se realiza en presencia de una cantidad catalítica de sal de paladio, un ligando adecuado y una base. La reacción se realiza típicamente en mezcla de un disolvente orgánico y agua. La reacción puede calentarse opcionalmente a una temperatura de aproximadamente 20 a aproximadamente 150°C. Los ejemplos de sales de paladio adecuadas incluyen, pero sin limitación, *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0). Los ligandos adecuados incluyen, pero sin limitación, trifenilfosfina y tris(*o*-tolil)fosfina. Las bases adecuadas incluyen, pero sin limitación, carbonato potásico. Los disolventes orgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, dioxano, acetonitrilo y 1,2-dimetil-etilenglicol.

En otra realización, un compuesto de fórmula (I-A) se convierte en un compuesto de fórmula (I-E) usando una aminación de Buchwald-Hartwig.



en la que:

el Anillo A se selecciona entre el grupo constituido por arilo y heteroarilo de 5-13 miembros;

el grupo $-(R^2)_f-(Y^2)_g-(R^2)_h-(R^4)_i)_n$ no es Cl, Br, I o triflato;

ES 2 326 808 T3

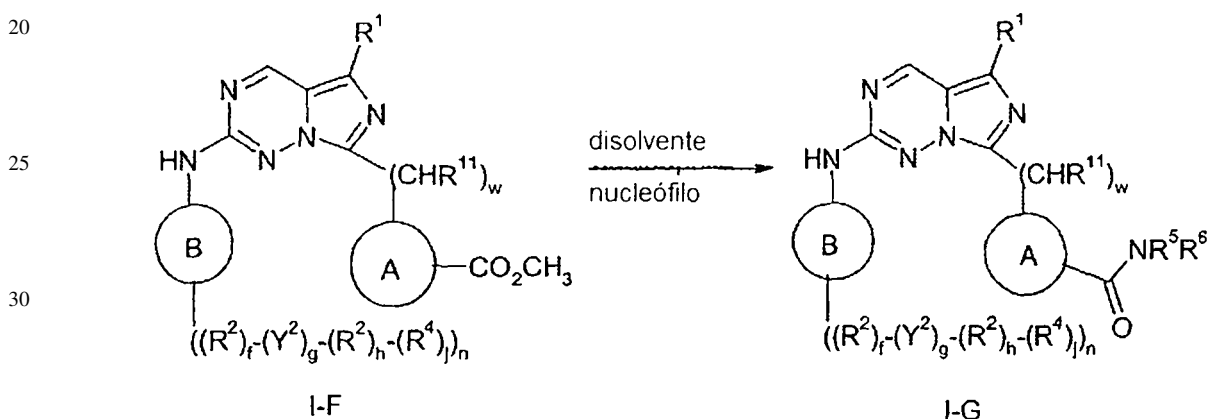
X es Cl, Br, I, o triflato;

R¹⁰ se selecciona entre el grupo constituido por halo, alquilo, -OR⁵, -SO₂R⁵, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁵R⁶, Het y -R²-Het; y

5 todas las demás variables son como se han definido anteriormente.

Típicamente, la reacción se realiza en presencia de una cantidad catalítica de sal de paladio, un ligando adecuado y una base. Típicamente, la reacción se realiza en un disolvente inerte. La reacción puede calentarse opcionalmente a una temperatura de aproximadamente 20 a aproximadamente 150°C. Los ejemplos de sales de paladio adecuadas incluyen, pero sin limitación, acetato de paladio (II) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0). Los ligandos adecuados incluyen, pero sin limitación, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, tri-t-butilfosfina, 2-(di-t-butilfosfino)bifenilo y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno. Las bases adecuadas incluyen, pero sin limitación, t-butoxido sódico y carbonato de cesio. Los disolventes adecuados incluyen, pero sin limitación, dioxano, tolueno y éter dimetílico de etilenglicol.

15 Además, un compuesto de fórmula (I) puede convertirse en un compuesto diferente de fórmula (I) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (I) que tiene una funcionalidad éster con un nucleófilo adecuado. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I-F) puede convertirse en un compuesto de fórmula (I-G) por reacción con una amina.



en la que:

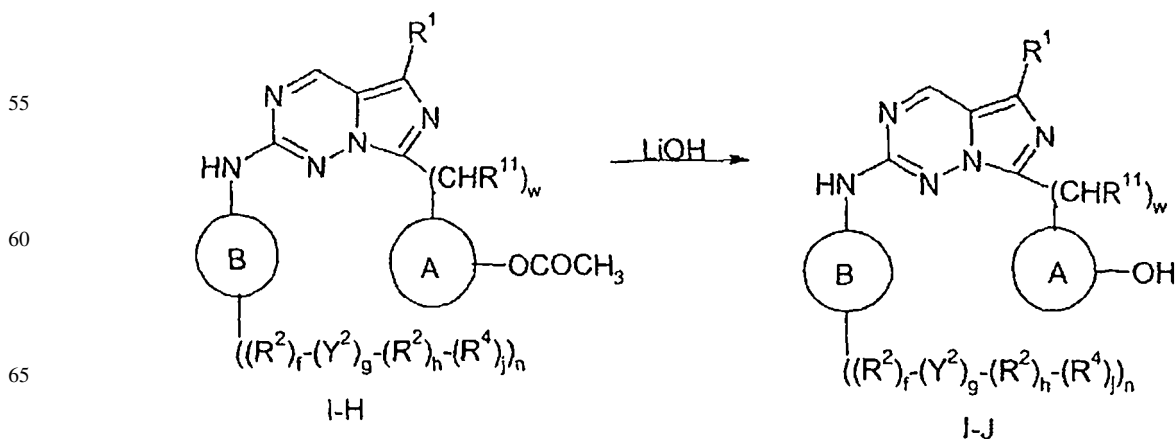
el Anillo A se selecciona entre el grupo constituido por arilo y heteroarilo de 5-13 miembros;

40 el grupo $-(R^2)_r-(Y^2)_g-(R^2)_h-(R^4)_j)_n$ no es una funcionalidad éster; y

todas las demás variables son como se han definido anteriormente.

Típicamente, la reacción se realiza mezclando el compuesto de fórmula (I-F) con un nucleófilo, tal como una amina o amina sustituida (por ejemplo, -NR⁵R⁶) en un disolvente inerte. La reacción puede calentarse opcionalmente a una temperatura de aproximadamente 20 a aproximadamente 250°C. Los disolventes adecuados incluyen, pero sin limitación, metanol, dioxano y tetrahydrofurano.

50 En otro ejemplo, un compuesto de fórmula (I-H) puede hidrolizarse para convertirse en un compuesto de fórmula (I-J).



ES 2 326 808 T3

en la que:

el Anillo A se selecciona entre el grupo constituido por arilo y heteroarilo de 5-13 miembros;

5 el grupo $-(R^2)_f-(Y^2)_g-(R^2)_h-(R^4)_j)_n$ no es una funcionalidad éster; y

todas las demás variables son como se han definido anteriormente.

10 Típicamente, la reacción se realiza hidrolizando un éster con una base acuosa en una mezcla de un disolvente orgánico y agua. La reacción puede calentarse opcionalmente a una temperatura de aproximadamente 20 a aproximadamente 100°C. Las bases adecuadas incluyen, pero sin limitación, hidróxido de litio, hidróxido sódico e hidróxido potásico. Los disolventes orgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, tetrahidrofurano y dioxano.

15 En cada uno de los ejemplos específicos anteriores, la reacción de conversión implica cambiar una funcionalidad del Anillo A. Como será evidente para los especialistas en la técnica, dichas reacciones pueden aplicarse igualmente para la conversión de sustituyentes del Anillo B. Además, en las reacciones anteriores, se aprecia que el sustituyente que se encuentra en el Anillo B no es el mismo sustituyente que el que se encuentra en el Anillo A. Cada una de las reacciones anteriores puede realizarse donde los sustituyentes que se encuentran en el Anillo A y el Anillo B son
20 iguales, y dará como resultado la reacción de los dos sustituyentes que se encuentran en el Anillo A y en el Anillo B.

Basándose en esta descripción y en los ejemplos contenidos en este documento, un especialistas en la técnica puede convertir fácilmente un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo en otro compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo.
25

La presente invención también proporciona compuestos radiomarcados de fórmula (I) y compuestos biotinizados de fórmula (I) y versiones unidas a soportes sólidos de los mismos. Los compuestos radiomarcados de fórmula (I) y los compuestos biotinizados de fórmula (I) pueden prepararse usando técnicas convencionales. Por ejemplo, los
30 compuestos radiomarcados de fórmula (I) pueden prepararse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (I) con gas tritio en presencia de un catalizador apropiado para producir compuestos radiomarcados de fórmula (I). En una realización, los compuestos de fórmula (I) están tritiados.

Los compuestos radiomarcados de fórmula (I) y los compuestos biotinizados de fórmula (I) son útiles en ensayos para la identificación de compuestos que inhiben PLK, para la identificación de compuestos para el tratamiento de una afección mediada por PLK, para el tratamiento de neoplasias susceptibles, para el tratamiento de afecciones caracterizadas por una proliferación apropiada o para la inhibición de la proliferación de una célula y para la inhibición de la mitosis en una célula. Por consiguiente, la presente invención proporciona un procedimiento de ensayo para
40 identificar dichos compuestos, comprendiendo el procedimiento la etapa de unir específicamente el compuesto radiomarcado de fórmula (I) o el compuesto biotinizado de fórmula (I) con la proteína u homogenados celulares diana. Más específicamente, los procedimientos de ensayo adecuados incluirán ensayos de unión competitiva. Los compuestos radiomarcados de fórmula (I) y los compuestos biotinizados de fórmula (I), y versiones unidas a soportes sólidos de los mismos, pueden emplearse en ensayos de acuerdo con los procedimientos convencionales en la técnica.

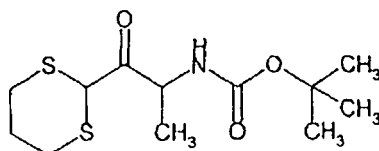
Los siguientes ejemplos se desean únicamente como ilustración y no pretenden limitar el alcance de la invención de ningún modo, definiéndose la invención por las reivindicaciones que se muestran más adelante.

Los reactivos están disponibles en el mercado o se preparan de acuerdo con procedimientos de la bibliografía.

50 Intermedio 1

2-(1,3-Ditian-2-il)-1-metil-1-2-oxoetilcarbamato de *terc*-butilo

55



60

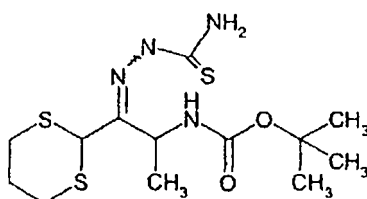
De una manera similar a la descrita en Brown, P., *et al.*, J. Med Chem. 39: 446-457 (1996), a una solución agitada mecánicamente de 1,3-ditiano (310 g 2,6 mol) en tetrahidrofurano (3,0 l) en una atmósfera de nitrógeno a -25°C se le
65 añadió una solución de *n*-butil litio 2,5 M en hexanos (1033 ml, 2,6 mol) a una velocidad suficiente para mantener la temperatura de la solución entre -15 y -25°C. Después de dos horas, se añadió en porciones *N*-metoxi-*N*-metilamida de *N*-(*terc*-butoxicarbonil)-*L*-alanina (240 g, 1,0 mol) a una velocidad suficiente para mantener la temperatura de la solución por debajo de -5°C. Después de 1,5 horas más a -15°C, la reacción se interrumpió mediante la adición de

ES 2 326 808 T3

ácido acético (193 ml) a la solución a una velocidad suficiente para mantener la temperatura por debajo de 15°C. A la solución se le añadieron acetato de etilo (1 l) y agua (1 l) y la solución se agitó vigorosamente durante treinta segundos. La fase de agua se retiró y se lavó con acetato de etilo (200 ml). Las fases de acetato de etilo se combinaron y se lavaron con agua (3 x 1 l), una solución saturada de bicarbonato sódico (3 x 1 l) y salmuera (1 l). La solución se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida hasta que permaneció un aceite. Al aceite se le añadió heptano (1 l) y se formaron cristales según la solución permanecía a temperatura ambiente durante una noche. La solución se concentró a presión reducida y se añadió heptano (1 l) para formar una suspensión con el sólido. El sólido se recogió por filtración al vacío, se lavó con heptano (6 x 1 l) y hexanos (1 l) y se secó al aire, dando 2-(1,3-ditian-2-il)-1-metil-2-oxoetilcarbamato de *terc*-butilo (232 g) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ¹H (CDCl₃): δ 5,08 (a, 1H), 4,63 (a, 1H), 4,42 (s, 1H), 3,31 (dd, J = 13,4, 12,4 Hz, 1H), 3,21-3,12 (m, 1H), 2,6-2,51 (m, 2H), 2,16-1,92 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,38 (d, J = 6,9 Hz, 3H). MS m/z 292, 314 (M+1, M + 23).

Intermedio 2

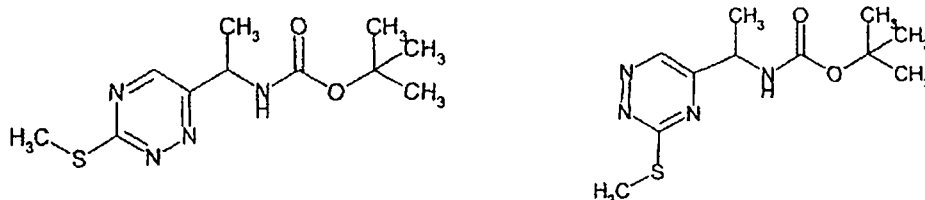
2-[(Aminocarbonotioil)hidrazono]-2-(1,3-ditian-2-il)-1-metiletilcarbamato de *terc*-butilo



A una solución agitada mecánicamente de 2-(1,3-ditian-2-il)-1-metil-2-oxoetilcarbamato de *terc*-butilo (Intermedio 1) (190 g, 0,65 mol) en etanol (4,0 l) se le añadió tiosemicarbazida (71 g, 0,78 mol) seguido de ácido 4-toluenosulfónico monohidrato (4,9 g, 26 mmol). La solución se calentó a 78°C, provocando que los sólidos se disolvieran. La solución se agitó a 78°C durante 72 horas mediante la adición de más cantidad de ácido 4-toluenosulfónico monohidrato (4,9 g, 26 mmol) después de 24 y 48 horas. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida hasta que permanecieron aproximadamente 200 ml. A la solución se le añadió éter dietílico (1,5 l) y el producto cristalizó de la solución en 72 horas. El sólido se recogió por filtración al vacío, se lavó con éter dietílico (4 x 1 l) y hexanos (2 x 1 l) y se secó al aire, dando 2-[(aminocarbonotioil)-hidrazono]-2-(1,3-ditian-2-il)-1-metiletilcarbamato de *terc*-butilo (214 g) en forma de un sólido de color pardo-amarillo. El filtrado se concentró a presión reducida hasta que permaneció un aceite. Al aceite se le añadieron éter dietílico (1 l) y hexanos (3 l) y se recogió un segundo cultivo de producto (44 g). MS m/z 365 (M+1).

Intermedio 3

1-[3-(Metiltio)-1,2,4-triazin-6-il]etilcarbamato de *terc*-butilo y 1-[3-(metiltio)-1,2,4-triazin-5-il]etilcarbamato de *terc*-butilo



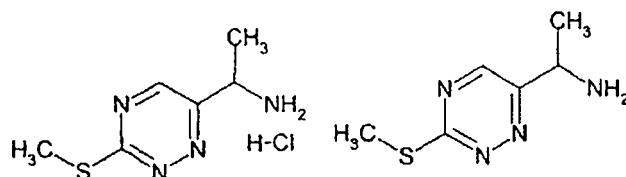
A una solución agitada mecánicamente de 2-[(aminocarbonotioil)hidrazono]-2-(1,3-ditian-2-il)-1-metiletilcarbamato de *terc*-butilo (Intermedio 2) (600 g, 1,6 mol) en acetonitrilo (11 l) y agua (1,3 l) se le añadió carbonato cálcico (490 g, 4,9 mol) seguido de la adición lenta de yodometano (2,3 kg, 16 mol) usando un embudo de adición. Después de que se completara la adición, la solución se calentó a 40°C durante 24 horas. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida hasta que permanecieron aproximadamente 1,5 l. A la solución se le añadió agua (1,0 l) y el producto se extrajo con acetato de etilo (6 x 1 l). Los extractos combinados se lavaron con agua (4 x 1 l) y salmuera (1 l). La solución se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró hasta que permaneció un aceite de color rojo (190 g). El aceite se disolvió en diclorometano (250 ml) y 25 ml de esta solución se cargó en un cartucho de gel de sílice RediSep (330 g; ISCO) y se sometió a un gradiente de elución usando diclorometano a diclorometano:acetato de etilo (70:30). La separación se repitió en porciones de 25 ml hasta que se consumió toda la solución. Las fracciones apropiadas (mayor Rf) se combinaron y se concentraron a presión reducida, dando 1-[3-

ES 2 326 808 T3

(metiltio)-1,2,4-triazin-6-il]etilcarbamato de *tert*-butilo (74 g) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ^1H (CDCl_3): δ 8,41 (s, 1H), 5,35 (a, 1H), 4,99 (a, 1H), 2,67 (s, 3H), 1,57 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,42 (s, 9H). MS m/z 271 (M+1). Además, las fracciones apropiadas (menor Rf) se combinaron y se concentraron a presión reducida, dando el isómero 1-[3-(metiltio)-1,2,4-triazin-5-il]etilcarbamato de *tert*-butilo (11 g) en forma de un aceite de color dorado. RMN de ^1H (CDCl_3): δ 8,94 (s, 1H), 5,23 (a, 1H), 4,80 (a, 1H), 2,67 (s, 3H), 1,47 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,43 (s, 9H). MS m/z 271 (M+1).

Intermedio 4

Clorhidrato de 1-[3-(Metiltio)-1,2,4-triazin-6-il]etanamina y 1-[3-(metiltio)-1,2,4-triazin-6-il]etanamina

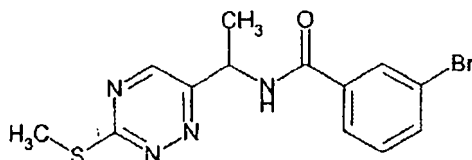


A una solución agitada de 1-[3-(metiltio)-1,2,4-triazin-6-il]etilcarbamato de *tert*-butilo (Intermedio 3) (13,3 g, 49 mmol) en metanol (100 ml) se le añadió HCl 4 N en dioxano (50 ml). Después de agitar durante 30 minutos, los volátiles se retiraron a presión reducida para proporcionar un aceite incoloro.

El aceite se recogió en acetato de etilo y los volátiles se retiraron de nuevo a presión reducida, dando clorhidrato de 1-[3-(metiltio)-1,2,4-triazin-6-il]etanamina (10,1 g) en forma de un sólido de color blanco. MS m/z 171 (M+1). Una porción del sólido de color blanco (90 mg) se suspendió en acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico, provocando la disolución del sólido. Los volátiles se retiraron a presión reducida, dando 1-[3-(metiltio)-1,2,4-triazin-6-il]etanamina (68 mg) en forma de una espuma. MS m/z 171 (M+1).

Intermedio 5

3-Bromo-*N*-{1-[3-(metiltio)-1,2,4-triazin-6-il]etil}benzamida

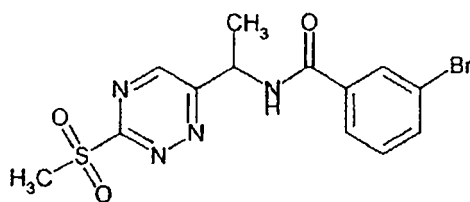


A una solución agitada de clorhidrato de 1-[3-(metiltio)-1,2,4-triazin-6-il]etanamina (Intermedio 4) (10 g, 49 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (100 ml) se le añadieron ácido 3-bromobenzoico (11 g, 54 mmol), hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (20 g, 52 mmol) y trietilamina (24 ml, 170 mmol). Después de agitar durante 18 horas, la solución se concentró a presión reducida hasta alcanzar un volumen de aproximadamente 50 ml. La solución se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con HCl 0,1 N (2 x 100 ml) y una solución saturada de bicarbonato sódico (100 ml). La solución se secó con sulfato de magnesio, se filtró y a la solución se le añadió gel de sílice (25 g), seguido de evaporación de los volátiles a presión reducida. Los sólidos pre-adsorbidos se cargaron en un cartucho de carga sólido y se sometieron a un gradiente de elución usando acetato de etilo:hexano (0:100) a acetato de etilo:hexano (40:60) usando un cartucho de gel de sílice RediSep (120 g; ISCO). Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron a presión reducida, dando 3-bromo-*N*-{1-[3-(metiltio)-1,2,4-triazin-6-il]etil}benzamida (14,5 g) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ^1H (CDCl_3): δ 8,47 (s, 1H), 7,95 (dd, $J = 1,8, 1,7$ Hz, 1H), 7,72 (ddd, $J = 7,9, 1,6, 1,1$ Hz, 1H), 7,64 (ddd, $J = 7,9, 2,0, 1,1$ Hz, 1H), 7,32 (dd, $J = 8,0, 7,7$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,47 (dc, $J = 7,2, 7,0$ Hz, 1H), 2,68 (s, 3H), 1,70 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H). MS m/z 353, 355 (M+1, M+3).

ES 2 326 808 T3

Intermedio 6

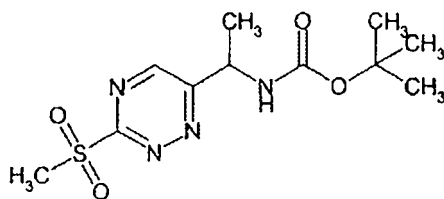
3-Bromo-N-{1-[3-(metilsulfonyl)-1,2,4-triazin-6-il]etil}benzamida



15 A una solución agitada de 3-bromo-*N*-{1-[3-(metiltio)-1,2,4-triazin-6-il]etil}benzamida (Intermedio 5) (4,9 g, 14 mmol) en diclorometano (50 ml) se le añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (6,4 g, 28 mmol). Después de agitar durante 3 horas, la solución se concentró a presión reducida, dando un sólido de color blanco. El sólido se suspendió en cloroformo (100 ml) y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (2 x 100 ml), provocando la disolución de todo el sólido. La solución se secó con sulfato de magnesio, se filtró y los volátiles se retiraron a presión reducida, dando 3-bromo-*N*-{1-[3-(metilsulfonyl)-1,2,4-triazin-6-il]etil}benzamida (3,8 g) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆): δ 9,30 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,12 (dd, *J* = 1,8, 1,6 Hz, 1H), 7,89 (ddd, *J* = 7,8, 1,6, 1,1 Hz, 1H), 7,78 (ddd, *J* = 8,0, 2,0, 1,1 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 7,9, 7,8 Hz, 1H), 5,67 (dc, *J* = 7,0, 6,8 Hz, 1H), 3,56 (s, 3H), 1,68 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H). MS *m/z* 385, 387 (M+1, M+3).

25 Intermedio 7

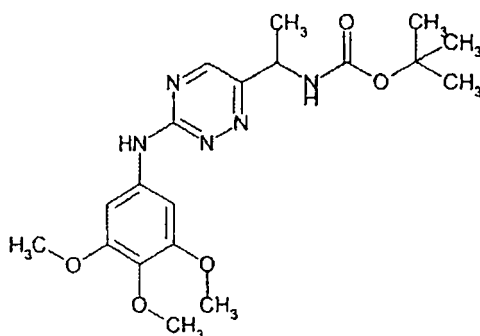
1-[3-(Metilsulfonyl)-1,2,4-triazin-6-il]etilcarbamato de terc-butilo



40 A una solución agitada de 1-[3-(metiltio)-1,2,4-triazin-6-il]etilcarbamato de *terc*-butilo (Intermedio 3) (1,2 g, 4,5 mmol) en diclorometano (50 ml) se le añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (2,2 g, 9,0 mmol). Después de agitar durante 3 horas, la solución se concentró a presión reducida, dando un sólido de color blanco. El sólido se suspendió en cloroformo (100 ml) y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (2 x 100 ml), provocando la disolución de todo el sólido. La solución se secó con sulfato de magnesio, se filtró y los volátiles se retiraron a presión reducida, dando 1-[3-(metilsulfonyl)-1,2,4-triazin-6-il]etilcarbamato de *terc*-butilo (1,2 g) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ¹H (CDCl₃): δ 8,87 (s, 1H), 5,30-5,07 (m, 2H), 3,50 (s, 3H), 1,66 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,43 (s, 9H). MS *m/z* 325 (M+23).

50 Intermedio 8

1-[3-[(3,4,5-Trimetoxifenil)amino]-1,2,4-triazin-6-il]etilcarbamato de terc-butilo

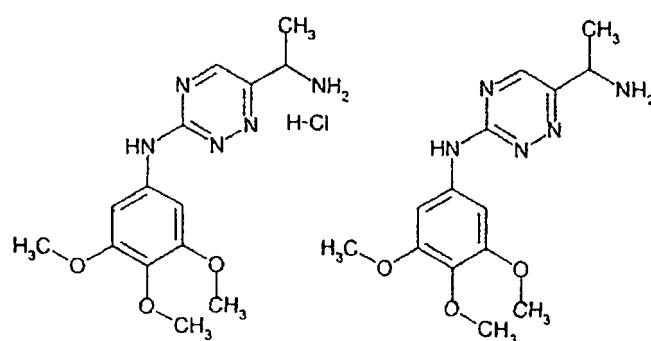


ES 2 326 808 T3

A una solución agitada de 1-[3-(metilsulfonyl)-1,2,4-triazin-6-il]etilcarbamato de *tert*-butilo (Intermedio 7) (2,0 g, 6,5 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se le añadieron 3,4,5-trimetoxianilina (1,8 g, 9,7 mmol) y ácido 4-toluenosulfónico monohidrato (60 mg). Después de agitar durante 24 horas, a la solución se le añadió gel de sílice (10 g), seguido de evaporación de los volátiles a presión reducida. Los sólidos pre-adsorbidos se cargaron en un cartucho de carga sólido y se sometieron a un gradiente de elución usando acetato de etilo:hexano (20:80) a acetato de etilo:hexanos (50:50) usando un cartucho de gel de sílice RediSep (40 g; ISCO). Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron a presión reducida, dando 1-{3-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1,2,4-triazin-6-il}etilcarbamato de *tert*-butilo (1,3 g) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ^1H (CDCl_3): δ 8,30 (s, 1H), 7,49 (a, 1H), 6,95 (s, 2H), 5,40-5,30 (m, 1H), 5,00-4,83 (m, 1H), 3,89 (s, 6H), 3,84 (s, 3H), 1,58 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,43 (s, 9H). MS m/z 406 (M+1).

Intermedio 9

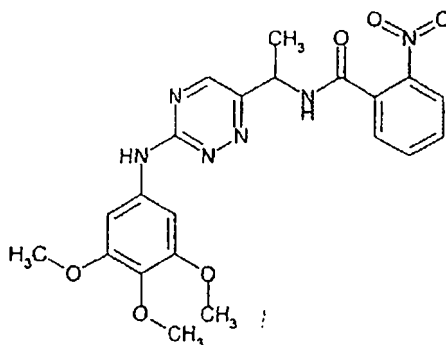
Clorhidrato de 6-(1-aminoetil)-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)-1,2,4-triazin-3-amina y 6-(1-aminoetil)-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)-1,2,4-triazin-3-amina



A una solución agitada de 1-[3-(metiltio)-1,2,4-triazin-6-il]etilcarbamato de *tert*-butilo (Intermedio 8) (1,2 g, 3,1 mmol) en metanol (10 ml) se le añadió HCl 4 N en dioxano (10 ml). Después de agitar durante 30 minutos, los volátiles se retiraron a presión reducida, proporcionando clorhidrato de 6-(1-aminoetil)-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)-1,2,4-triazin-3-amina en forma de una espuma. La espuma se disolvió en metanol, se añadió hidróxido de amonio para neutralizar el ácido y se añadió gel de sílice (5 g) seguido de evaporación de los volátiles a presión reducida. Los sólidos pre-adsorbidos se cargaron en un cartucho de carga sólido y se sometieron a una elución isocrática usando diclorometano:metanol:hidróxido de amonio (95:4:1) usando un cartucho de gel de sílice RediSep (40 g; ISCO). Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron a presión reducida, dando 6-(1-aminoetil)-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)-1,2,4-triazin-3-amina (680 mg) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ^1H (CDCl_3): δ 8,42 (s, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 6,97 (s, 2H), 4,38 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 3,90 (s, 6H), 3,84 (s, 3H), 1,62 (a, 2H), 1,52 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,43 (s, 9H). MS m/z 306 (M+1).

Intermedio 10

2-Nitro-*N*-(1-[3-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1,2,4-triazin-6-il]etil)benzamida

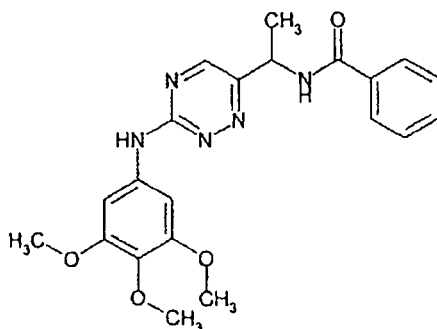


ES 2 326 808 T3

A una solución agitada de 6-(1-aminoetil)-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)-1,2,4-triazin-3-amina (Intermedio 9) (0,30 g, 1,0 mmol) en diclorometano (10 ml) enfriada a -78°C se le añadieron trietilamina (0,42 ml, 3,0 mmol) y cloruro de 2-nitrobenzoilo (0,35 ml, 1,5 mmol). Después de agitar durante una hora, la solución se inactivó con agua y se dejó calentar a temperatura ambiente. La solución se diluyó con diclorometano (50 ml) y se lavó con HCl 0,1 N (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml). La solución se secó con sulfato de magnesio, se filtró y a la solución se le añadió gel de sílice (5 g), seguido de evaporación de los volátiles a presión reducida. Los sólidos pre-adsorbidos se cargaron en un cartucho de carga sólido y se sometieron a un gradiente de elución usando acetato de etilo:hexano (20:80) a acetato de etilo: hexanos (100:0) usando un cartucho de gel de sílice RediSep (12 g; ISCO). Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron a presión reducida, dando 2-nitro-*N*-(1-{3-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1,2,4-triazin-6-il}etil)benzamida (0,12 g) en forma de un sólido de color blanco. MS m/z 455 (M+1).

Intermedio 11

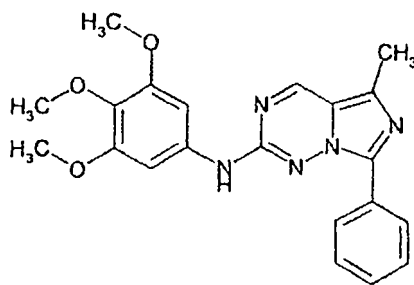
15 *N*-(1-{3-[(3,4,5-Trimetoxifenil)amino]-1,2,4-triazin-6-il}etil)benzamida



De una manera similar a la descrita para el Intermedio 10, 6-(1-aminoetil)-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)-1,2,4-triazin-3-amina (Intermedio 9) (0,28 g, 0,92 mmol), trietilamina (0,28 ml, 2,0 mmol) y cloruro de benzoilo (0,14 g, 1,0 mmol) en diclorometano (10 ml) dieron *N*-(1-{3-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1,2,4-triazin-6-il}etil)benzamida (0,30 g) en forma de un sólido de color blanco. MS m/z 410, (M+1).

Ejemplo 1

40 5-Metil-7-fenil-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina



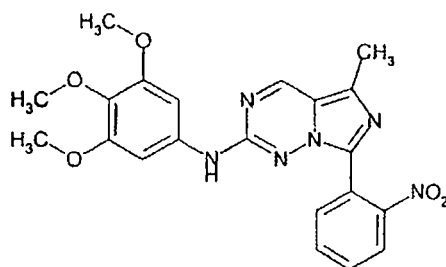
A una solución de *N*-(1-{3-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1,2,4-triazin-6-il}etil)benzamida (150 mg, 0,38 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml) se le añadió oxicluro de fósforo (0,28 ml, 3,0 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el exceso de oxicluro de fósforo se inactivó con agua y a la mezcla de reacción se le añadió gel de sílice (0,5 g), seguido de evaporación de los volátiles a presión reducida. Los sólidos pre-adsorbidos se cargaron en un cartucho de carga sólido y se sometieron a un gradiente de elución usando acetato de etilo: hexano (25:75) a acetato de etilo (100%) usando un cartucho de gel de sílice RediSep (4,2 g; ISCO). Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron a presión reducida, dando 5-metil-7-fenil-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina (0,014 g) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN de ¹H (CDCl₃): δ 8,78 (s, 1H), 8,43 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 7,49-7,35 (m, 3H), 6,94 (s, 1H), 6,68 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,81 (s, 6H), 2,59 (s, 3H). MS m/z 392 (M+1).

65

ES 2 326 808 T3

Ejemplo 2

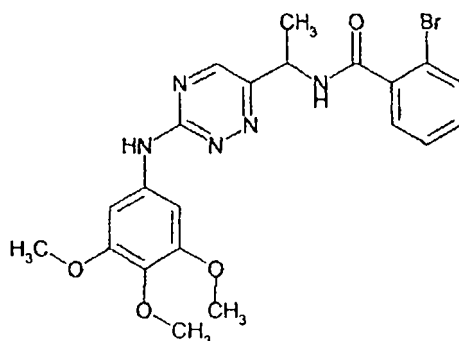
5-Metil-7-(2-nitrofenil)-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina



De una manera similar a la descrita para el Ejemplo 1, 2-nitro-*N*-(1-{3-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1,2,4-triazin-6-il}etil)benzamida (Intermedio 10) (0,50 g, 1,5 mmol) en 1,2-dicloroetano (20 ml) y oxiclورو de fósforo (1,1 ml, 12 mmol) dieron 5-metil-7-(2-nitrofenil)-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina (0,0046 g) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ^1H (CDCl_3): δ 8,82 (s, 1H), 8,09 (dd, $J = 8,0, 1,1$ Hz, 1H), 7,90 (dd, $J = 7,7, 1,3$ Hz, 1H), 7,76 (ddd, $J = 7,7, 7,5, 1,3$ Hz, 1H), 7,64 (ddd, $J = 8,2, 7,5, 1,5$ Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,67 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,66 (s, 6H), 2,63 (s, 3H). MS m/z 437 ($M+1$).

25 Intermedio 12

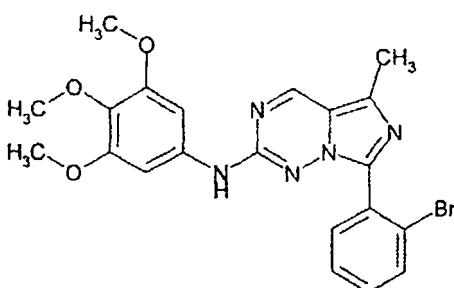
2-Bromo-*N*-(1-{3-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1,2,4-triazin-6-il}etil)benzamida



De una manera similar a la descrita para el Intermedio 10, 6-(1-aminoetil)-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)-1,2,4-triazin-3-amina (Intermedio 9) (0,28 g, 0,92 mmol), trietilamina (0,28 ml, 2,0 mmol) y cloruro de 2-bromobenzofilo (0,22 g, 1,0 mmol) en diclorometano (10 ml) dieron 2-bromo-*N*-(1-{3-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1,2,4-triazin-6-il}etil)benzamida (0,45 g) en forma de un sólido de color blanco. MS m/z 488, 490 ($M+1$, $M+3$).

50 Ejemplo 3

7-(2-Bromofenil)-5-metil-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo-[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina

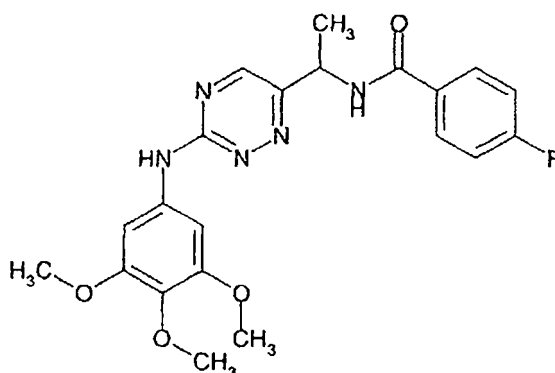


ES 2 326 808 T3

De una manera similar a la descrita para el Ejemplo 1, 2-bromo-*N*-(1-{3-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1,2,4-triazin-6-il}etil)benzamida (Intermedio 12) (0,45 g, 0,92 mmol) en 1,2-dicloroetano (20 ml) y oxiclورو de fósforo (0,69 ml, 7,4 mmol) dieron 7-(2-bromofenil)-5-metil-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina (0,0069 g) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ^1H (CDCl_3): δ 8,85 (s, 1H), 7,67 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,58 (dd, $J = 7,6, 1,4$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J = 7,7, 7,3$ Hz, 1H), 7,35 (ddd, $J = 7,9, 7,7, 1,4$ Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,83 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,62 (s, 6H), 2,64 (s, 3H). MS m/z 470, 472 ($M+1$, $M+3$).

Intermedio 13

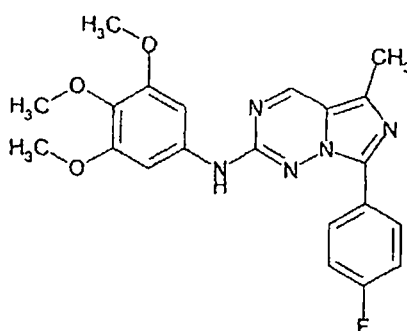
4-Fluoro-*N*-(1-{3-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1,2,4-triazin-6-il}etil)benzamida



De una manera similar a la descrita para el Intermedio 10, 6-(1-aminoetil)-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)-1,2,4-triazin-3-amina (Intermedio 9) (0,30 g, 1,0 mmol), trietilamina (0,28 ml, 2,0 mmol) y cloruro de 4-fluorobenzofilo (0,16 g, 1,0 mmol) en diclorometano (10 ml) dieron 4-fluoro-*N*-(1-{3-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1,2,4-triazin-6-il}etil)benzamida (0,32 g) en forma de un sólido de color blanco. MS m/z 428 ($M+1$).

Ejemplo 4

7-(4-Fluorofenil)-5-metil-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina



De una manera similar a la descrita para el Ejemplo 1, 4-fluoro-*N*-(1-{3-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1,2,4-triazin-6-il}etil)benzamida (Intermedio 13) (0,16 g, 0,37 mmol) en 1,2-dicloroetano (20 ml) y oxiclورو de fósforo (0,28 ml, 3,0 mmol) dieron 7-(4-fluorofenil)-5-metil-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina (0,024 g) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ^1H (CDCl_3): δ 8,78 (s, 1H), 8,50-8,42 (m, 2H), 7,17-7,10 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,86 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,82 (s, 6H), 2,58 (s, 3H). MS m/z 410 ($M+1$).

ES 2 326 808 T3

Intermedio 14

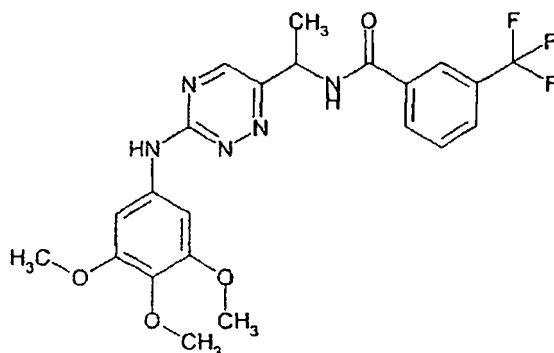
3-(Trifluorometil)-*N*-(1-{3-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1,2,4-triazin-6-il}etil)benzamida

5

10

15

20



25

De una manera similar a la descrita para el Intermedio 10, 6-(1-aminoetil)-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)-1,2,4-triazin-3-amina (Intermedio 9) (0,085 g, 0,28 mmol), trietilamina (0,10 ml, 0,72 mmol) y cloruro de 3-(trifluorometil)-benzoílo (0,065 g, 0,31 mmol) en diclorometano (5 ml) dieron 3-(trifluorometil)-*N*-(1-{3-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1,2,4-triazin-6-il}etil)benzamida (0,12 g) en forma de un aceite de color amarillo. MS m/z 478 (M+1).

Ejemplo 5

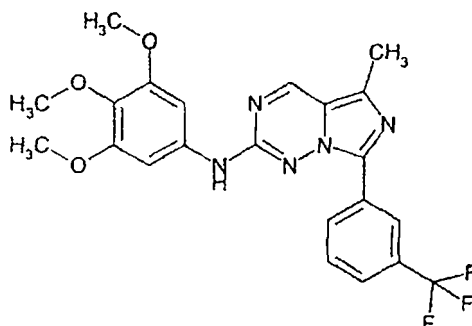
30

5-Metil-7-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina

35

40

45



50

De una manera similar a la descrita para el Ejemplo 1, 3-(trifluorometil)-*N*-(1-{3-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1,2,4-triazin-6-il}etil)benzamida (Intermedio 14) (0,12 g, 0,25 mmol) en 1,2-dicloroetano (20 ml) y oxiclورو de fósforo (0,28 ml, 3,0 mmol) dieron 5-metil-7-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina (0,0038 g) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ^1H (CD_3OD): δ 9,08 (s, 1H), 8,72 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,76-7,65 (m, 2H), 7,00 (s, 2H), 6,99 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,74 (s, 6H), 2,60 (s, 3H). MS m/z 460 (M+1).

55

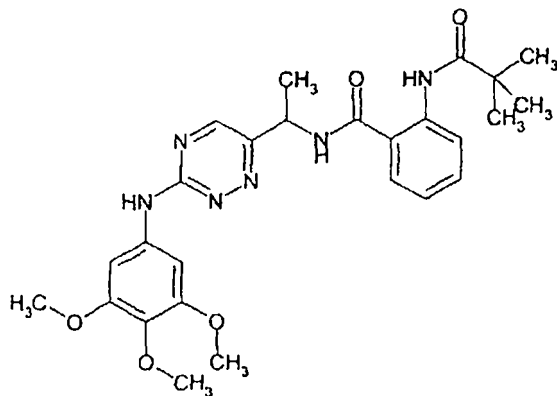
60

65

ES 2 326 808 T3

Intermedio 15

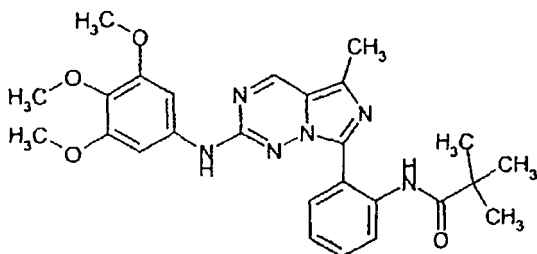
2-[(2,2-Dimetilpropanoil)amino]-N-(1-{3-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1,2,4-triazin-6-il}etil)benzamida



De una manera similar a la descrita para el Intermedio 18 (que se muestra más adelante), 6-(1-aminoetil)-N-(3,4,5-trimetoxifenil)-1,2,4-triazin-3-amina (Intermedio 9) (0,050 g, 0,16 mmol) ácido 2-[(2,2-dimetilpropanoil)amino]benzoico (0,040 g, 0,18 mmol), hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (0,068 g, 0,18 mmol) y trietil-amina (0,048 ml, 0,34 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1,0 ml) dieron 2-[(2,2-dimetilpropanoil)amino]-N-(1-{3-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1,2,4-triazin-6-il}etil)benzamida (0,040 g) en forma de un sólido de color blanco. MS m/z 509 (M+1).

Ejemplo 6

2,2-Dimetil-N-(2-{5-metil-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-7-il}fenil)propanamida

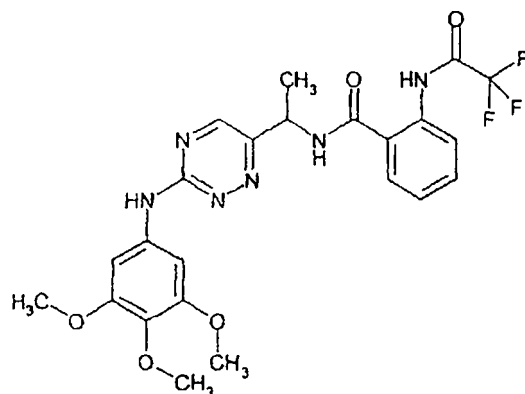


De una manera similar a la descrita para el Ejemplo 1, 2-[(2,2-dimetilpropanoil)amino]-N-(1-{3-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1,2,4-triazin-6-il}etil)benzamida (Intermedio 15) (0,040 g, 0,080 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml) y oxiclورو de fósforo (0,060 ml, 0,64 mmol) dieron 2,2-dimetil-N-(2-{5-metil-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-7-il}fenil)propanamida (0,0039 g) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ^1H (CDCl_3): δ 8,87 (s, 1H), 8,66 (dd, $J = 8,6, 1,2$ Hz, 1H), 8,62 (dd, $J = 8,1, 1,6$ Hz, 1H), 7,43-7,37 (m, 1H), 7,16-7,11 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,87 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,77 (s, 6H), 2,62 (s, 3H), 1,34 (s, 9H). MS m/z 491 (M+1).

ES 2 326 808 T3

Intermedio 16

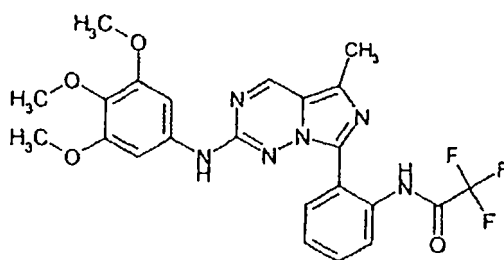
2-[(Trifluoroacetil)amino]-N-(1-{3-[(3,4,5-trimetoxifenil)-amino]-1,2,4-triazin-6-il}etil)benzamida



De una manera similar a la descrita para el Intermedio 18 (que se muestra más adelante), 6-(1-aminoetil)-N-(3,4,5-trimetoxifenil)-1,2,4-triazin-3-amina (Intermedio 9) (0,10 g, 0,33 mmol), ácido 2-[(trifluoroacetil)amino]benzoico (0,084 g, 0,36 mmol), hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio) (0,14 g, 0,36 mmol) y trietilamina (0,10 ml, 0,73 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2,0 ml) dieron 2-[(trifluoroacetil)amino]-N-(1-{3-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1,2,4-triazin-6-il}etil)benzamida (0,12 g) en forma de un sólido de color blanco. MS m/z 521 (M+1).

Ejemplo 7

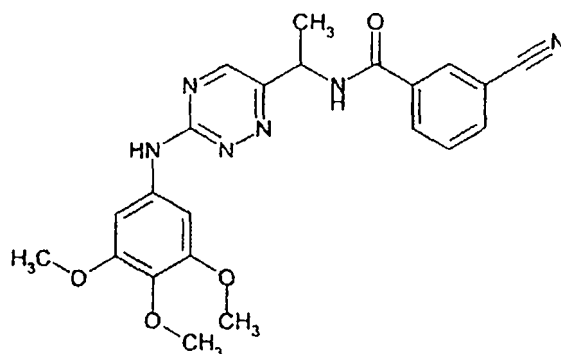
2,2,2-Trifluoro-N-(2-{5-metil-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il}fenil)acetamida



De una manera similar a la descrita para el Ejemplo 1, 2-[(trifluoroacetil)amino]-N-(1-{3-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1,2,4-triazin-6-il}etil)benzamida (Intermedio 16) (0,118 g, 0,23 mmol) en 1,2-dicloroetano (30 ml) y oxocloruro de fósforo (1,0 ml, 11 mmol) dieron 2,2,2-trifluoro-N-(2-{5-metil-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il}fenil)acetamida (0,012 g) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ^1H (CDCl_3): δ 13,87 (s, 1H), 8,91 (dd, $J = 8,0, 1,4$ Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,63 (dd, $J = 8,4, 1,1$ Hz, 1H), 7,47-7,41 (m, 1H), 7,28-7,22 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,86 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,80 (s, 6H), 2,60 (s, 3H). MS m/z 503 (M+1).

Intermedio 17

3-Ciano-N-(1-{3-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1,2,4-triazin-6-il}etil)benzamida



ES 2 326 808 T3

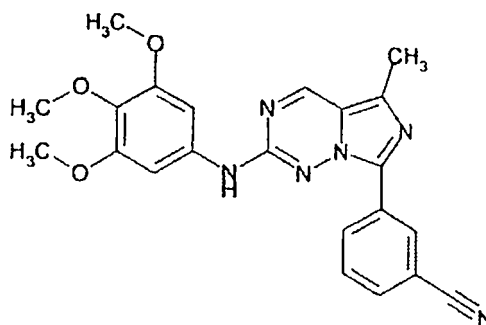
De una manera similar a la descrita para el Intermedio 18 (que se muestra más adelante), 6-(1-aminoetil)-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)-1,2,4-triazin-3-amina (Intermedio 9) (0,10 g, 0,33 mmol), trietilamina (0,10 ml, 0,73 mmol) y cloruro de 3-cianobenzofilo (0,059 g, 0,36 mmol) en diclorometano (10 ml) dieron 3-ciano-*N*-(1-{3-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1,2,4-triazin-6-il}etil)benzamida (0,12 g) en forma de un sólido de color blanco. MS m/z 435 (M+1).

5

Ejemplo 8

3-{5-Metil-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-7-il}benzonitrilo

10



15

20

25

De una manera similar a la descrita para el Ejemplo 1, 3-ciano-*N*-(1-{3-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1,2,4-triazin-6-il}etil)benzamida (Intermedio 17) (0,12 g, 0,25 mmol) en 1,2-dicloroetano (20 ml) y oxicluro de fósforo (0,28 ml, 3,0 mmol) dieron 3-{5-metil-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-7-il}benzonitrilo (0,023 g) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ^1H (CDCl_3): δ 8,8 (s, 1H), 8,79 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J = 7,9, 7,8$ Hz, 1H) 7,09 (s, 1H), 6,83 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,81 (s, 6H), 2,60 (s, 3H). MS m/z 417 (M+1).

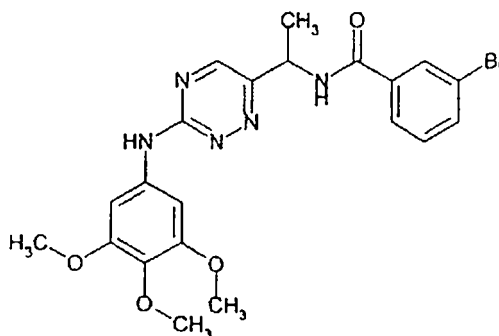
30

Intermedio 18

35

3-Bromo-*N*-(1-{3-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1,2,4-triazin-6-il}etil)benzamida

40



45

50

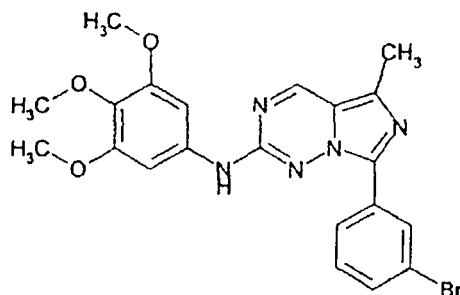
A una solución agitada de 6-(1-aminoetil)-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)-1,2,4-triazin-3-amina (Intermedio 9) (1,0 g, 3,3 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) se le añadieron ácido 3-bromobenzoico (0,72 g, 3,6 mmol), hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (1,4 g, 3,6 mmol) y trietilamina (1,0 ml, 7,2 mmol). Después de agitar durante 18 horas la solución se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con HCl 0,1 N (2 x 100 ml) y una solución saturada de bicarbonato sódico (100 ml). La solución se secó con sulfato de magnesio, se filtró y a la solución se le añadió gel de sílice (5 g), seguido de evaporación de los volátiles a presión reducida. Los sólidos pre-adsorbidos se cargaron en un cartucho de carga sólido y se sometieron a un gradiente de elución usando acetato de etilo:hexano (20:80) a acetato de etilo:hexanos (100:0) usando un cartucho de gel de sílice RediSep (40 g; ISCO). Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron a presión reducida, dando 3-bromo-*N*-(1-{3-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1,2,4-triazin-6-il}etil)benzamida (1,2 g) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ^1H (CDCl_3): δ 9,94 (s, 1H), 9,05 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,89 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J = 8,0, 7,8$ Hz, 1H), 7,19 (s, 2H), 5,29 (dd, $J = 7,2, 7,0$ Hz, 1H), 3,75 (s, 6H), 3,61 (s, 3H), 1,59 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H). MS m/z 488, 500 (M+1, M+3).

65

ES 2 326 808 T3

Ejemplo 9

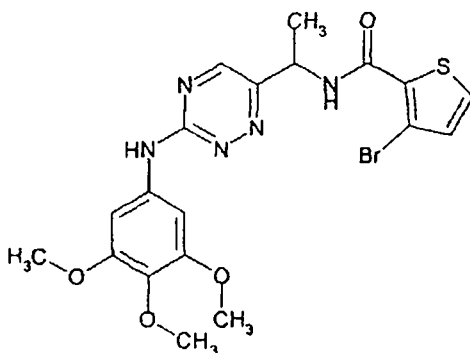
7-(3-Bromofenil)-5-metil-N-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo-[5,1-f][1,2,4]triazin-2-amina



A una solución de 3-bromo-N-(1-{3-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1,2,4-triazin-6-il}etil)benzamida (Intermedio 18) (490 mg, 1,0 mmol) y 1,2,4-triazol (210 mg, 3,0 mmol) en piridina (10 ml) se le añadió oxiclورو de fósforo (0,14 ml, 1,5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El exceso de oxiclورو de fósforo se inactivó con metanol e hidróxido de amonio. El producto se extrajo en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con ácido clorhídrico 0,1 N (3 x 50 ml). La solución se secó con sulfato de magnesio y se filtró. Se añadió gel de sílice (2,5 g), seguido de evaporación de los volátiles a presión reducida. Los sólidos pre-adsorbidos se cargaron en un cartucho de carga sólido y se sometieron a un gradiente de elución usando acetato de etilo:hexanos (25:75) a acetato de etilo:hexanos (75:25) usando un cartucho de gel de sílice RediSep (12 g; ISCO). Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron a presión reducida, dando 7-(3-bromofenil)-5-metil-N-(3,4,5-trimetoxifenil)-imidazo [5,1-f][1,2,4]triazin-2-amina (0,23 g) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ^1H (CD_3OD): δ 9,01 (s, 1H) 8,51 (dd, $J = 1,9, 1,6$ Hz, 1H), 8,33 (ddd, $J = 7,9, 1,4, 1,1$ Hz, 1H), 7,57 (ddd, $J = 7,9, 1,9, 1,1$ Hz, 1H), 7,38 (dd, $J = 8,1, 7,9$ Hz, 1H), 6,99 (s, 2H), 3,76 (s, 6H), 3,75 (s, 3H), 2,56 (s, 3H). MS m/z 470, 472 (M+1, M+3).

Intermedio 19

3-Bromo-N-(1-{3-[(3,4,5-trimetoxifenoxifenil)amino]-1,2,4-triazin-6-il}etil)tiofeno-2-carboxamida

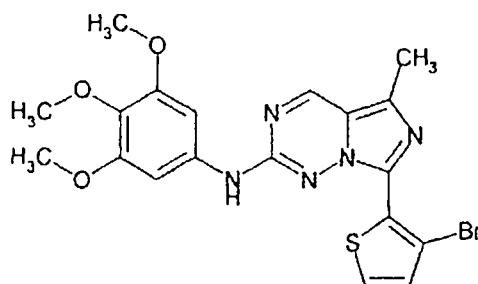


De una manera similar a la descrita para el Intermedio 18, 6-(1-aminoetil)-N-(3,4,5-trimetoxifenil)-1,2,4-triazin-3-amina (Intermedio 9) (0,20 g, 0,67 mmol), ácido 3-bromotiofeno-2-carboxílico (0,27 g, 1,3 mmol), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N',N'-tetrametiluronio (0,49 g, 1,3 mmol) y trietilamina (0,35 ml, 2,5 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) dieron 3-bromo-N-(1-{3-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1,2,4-triazin-6-il}etil)tiofeno-2-carboxamida (0,24 g) en forma de un sólido de color blanco. MS m/z 494, 496 (M+1, M+3).

ES 2 326 808 T3

Ejemplo 10

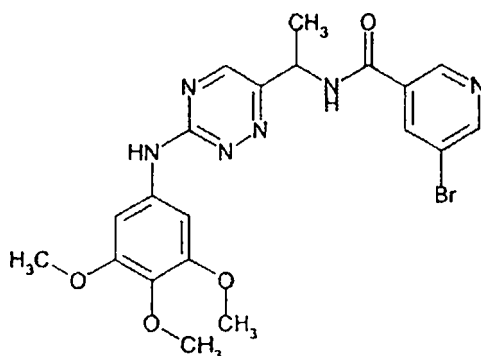
7-(3-Bromotien-2-il)-5-metil-N-(3,4,5-trimetoxifenil)-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-amina



De una manera similar a la descrita para el Ejemplo 9, 3-bromo-N-(1-{3-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1,2,4-triazin-6-il}etil)tiofeno-2-carboxamida (Intermedio 19) (0,23 g, 0,47 mmol) y 1,2,4-triazol (100 mg, 1,5 mmol) en piridina (4 ml) y oxiclورو de fósforo (0,070 ml, 0,75 mmol) dieron 7-(3-bromotien-2-il)-5-metil-N-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-amina (0,033 g) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ^1H (CDCl_3): δ 8,82 (s, 1H), 7,47 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,10 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 6,89 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,75 (s, 6H), 2,63 (s, 3H). MS m/z 476, 478 (M+1, M+3).

Intermedio 20

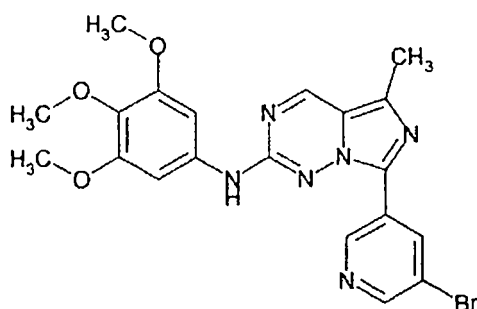
5-Bromo-N-(1-{3-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1,2,4-triazin-6-il}etil)nicotinamida



De una manera similar a la descrita para el Intermedio 18, 6-(1-aminoetil)-N-(3,4,5-trimetoxifenil)-1,2,4-triazin-3-amina (Intermedio 9) (0,10 g, 0,33 mmol), ácido 5-bromonicotínico (0,073 g, 0,36 mmol), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (0,14 g, 0,36 mmol) y trietilamina (0,10 ml, 0,72 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) dieron 5-bromo-N-(1-{3-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1,2,4-triazin-6-il}etil)nicotinamida (0,15 g) en forma de un sólido de color blanco. MS m/z 489, 491 (M+1, M+3).

Ejemplo 11

7-(5-Bromopiridin-3-il)-5-metil-N-(3,4,5-trimetoxifenil)-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-amina

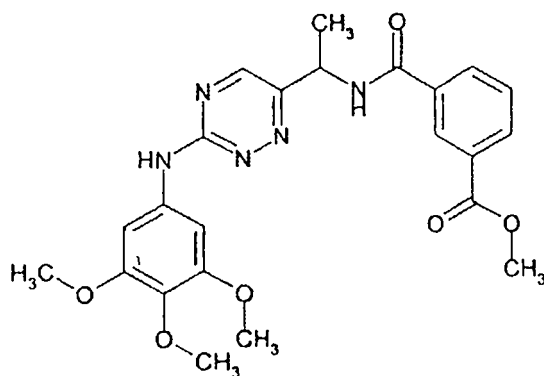


ES 2 326 808 T3

De una manera similar a la descrita para el Ejemplo 9, 5-bromo-*N*-(1-{3-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1,2,4-triazin-6-il}etil)nicotinamida (Intermedio 20) (0,15 g, 0,31 mmol) y 1,2,4-triazol (128 mg, 1,9 mmol) en piridina (4 ml) y oxiclورو de fósforo (0,087 ml, 0,93 mmol) dieron 7-(5-bromopiridin-3-il)-5-metil-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo [5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina (0,011 g) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ¹H (Acetona-*d*₆): δ 9,81-9,78 (m, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,93-8,90 (m, 1H), 8,73-8,70 (m, 1H), 8,57 (s, 1H) 7,12 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 2,59 (s, 3H). MS m/z 471, 473 (M+1, M+3).

Intermedio 21

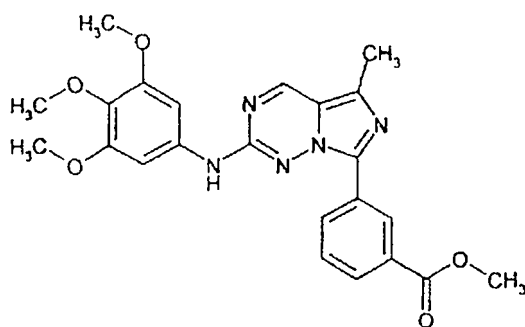
3-[[1-(3-[(3,4,5-Trimetoxifenil)amino]-1,2,4-triazin-6-il)etil]amino]carbonil}benzoato de metilo



De una manera similar a la descrita para el Intermedio 18, 6-(1-aminoetil)-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)-1,2,4-triazin-3-amina (Intermedio 9) (0,17 g, 0,56 mmol), ácido 3-(metoxicarbonil)benzoico (0,18 g, 0,62 mmol), hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (0,24 g, 0,62 mmol) y trietilamina (0,17 ml, 1,2 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) dieron 3-[[1-(3-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1,2,4-triazin-6-il)etil]amino]carbonil}benzoato de metilo (0,26 g) en forma de un sólido de color blanco. MS m/z 468 (M+1).

Ejemplo 12

3-{5-Metil-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il}benzoato de metilo

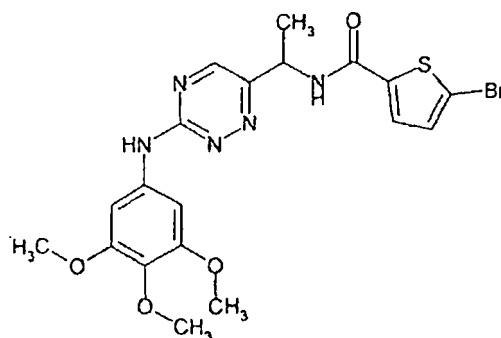


De una manera similar a la descrita para el Ejemplo 9, 3-[[1-(3-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1,2,4-triazin-6-il)etil]amino]carbonil}benzoato de metilo (Intermedio 21) (0,26 g, 0,56 mmol) y 1,2,4-triazol (240 mg, 3,4 mmol) en piridina (4 ml) y oxiclورو de fósforo (0,16 ml, 1,7 mmol) dieron 3-{5-metil-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]imidazo [5,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il}benzoato de metilo (0,16 g) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆): δ 9,66 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,94 (dd, *J* = 1,7, 1,3 Hz, 1H), 8,74 (ddd, *J* = 8,5, 1,9, 1,2 Hz, 1H), 8,01 (ddd, *J* = 7,7, 1,8, 1,2 Hz, 1H), 7,65 (dd, *J* = 8,3, 7,9 Hz, 1H), 7,08 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,68 (s, 6H), 3,65 (s, 3H), 2,55 (s, 3H). MS m/z 450 (M+1).

ES 2 326 808 T3

Intermedio 22

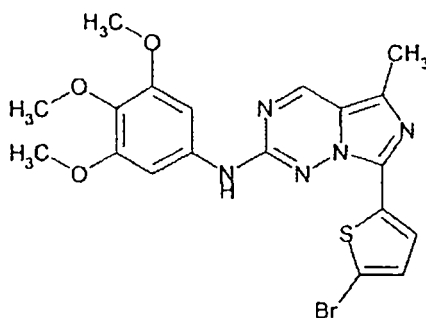
5-Bromo-*N*-(1-{3-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1,2,4-triazin-6-il}etil)tiofeno-2-carboxamida



De una manera similar a la descrita para el Intermedio 18, 6-(1-aminoetil)-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)-1,2,4-triazin-3-amina (Intermedio 9) (0,20 g, 0,67 mmol), ácido 5-bromotiofeno-2-carboxílico (0,15 g, 0,73 mmol), hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (0,28 g, 0,73 mmol) y trietilamina (0,20 ml, 1,4 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) dieron 5-bromo-*N*-(1-{3-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1,2,4-triazin-6-il}etil)tiofeno-2-carboxamida (0,35 g) en forma de un sólido de color blanco. MS *m/z* 494, 496 (M+1, M+3).

Ejemplo 13

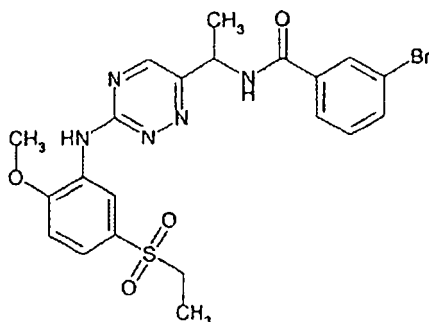
7-(5-Bromotien-2-il)-5-metil-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo-[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina



De una manera similar a la descrita para el Ejemplo 9, 5-bromo-*N*-(1-{3-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1,2,4-triazin-6-il}etil)tiofeno-2-carboxamida (Intermedio 22) (0,35 g, 0,70 mmol) y 1,2,4-triazol (290 mg, 4,2 mmol) en piridina (5 ml) y oxiclورو de fósforo (0,200 ml, 2,1 mmol) dieron 7-(5-bromotien-2-il)-5-metil-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina (0,026 g) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 9,70 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,10 (s, 2H), 3,81 (s, 6H), 3,66 (s, 3H), 2,51 (s, 3H). MS *m/z* 476, 478 (M+1, M+3).

Intermedio 23

3-Bromo-*N*-[1-(3-{[5-(etilsulfonil)-2-metoxifenil]amino}-1,2,4-triazin-6-il)etil]benzamida

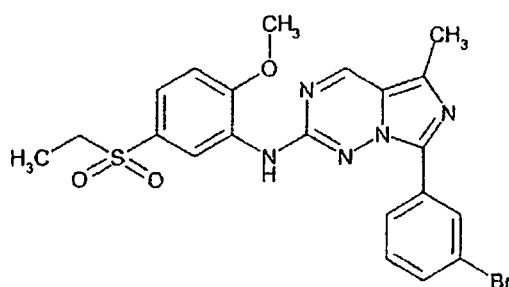


ES 2 326 808 T3

A una solución agitada de 3-bromo-*N*-{1-[3-(metilsulfonyl)-1,2,4-triazin-6-il]etil}benzamida (Intermedio 6) (240 mg, 0,62 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadieron 5-(etilsulfonyl)-2-metoxianilina (270 mg, 1,2 mmol) y ácido 4-toluenosulfónico monohidrato (20 mg). Después de agitar durante 24 horas, a la solución se le añadió gel de sílice (2,5 g), seguido de evaporación de los volátiles a presión reducida. Los sólidos pre-adsorbidos se cargaron en un cartucho de carga sólido y se sometieron a un gradiente de elución usando acetato de etilo:hexano (20:80) a acetato de etilo:hexano (80:20) usando un cartucho de gel de sílice RediSep (12 g; ISCO). Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron a presión reducida, dando 3-bromo-*N*-[1-(3-{[5-(etilsulfonyl)-2-metoxifenil]amino}-1,2,4-triazin-6-il)etil]benzamida (110 mg) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ^1H (CDCl_3): δ 9,00 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,95 (dd, $J = 1,9, 1,4$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,57-7,52 (m, 1H), 7,22 (dd, $J = 8,1, 7,7$ Hz, 1H) 7,00 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H) 5,44 (dc, $J = 7,2, 7,0$ Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,10 (c, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,68 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,24 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). MS m/z 520, 522 (M+1, M+3).

Ejemplo 14

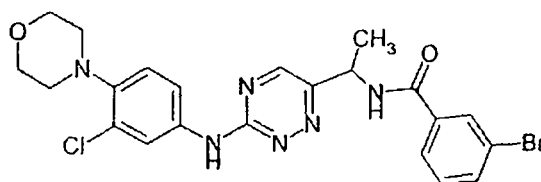
7-(3-Bromofenil)-*N*-[5-(etilsulfonyl)-2-metoxifenil]-5-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina



De una manera similar a la descrita para el Ejemplo 9, 3-bromo-*N*-[1-(3-{[5-(etilsulfonyl)-2-metoxifenil]amino}-1,2,4-triazin-6-il)etil]benzamida (Intermedio 23) (0,11 g, 0,20 mmol) y 1,2,4-triazol (83 mg, 1,2 mmol) en piridina (2 ml) y oxiclورو de fósforo (0,056 ml, 0,6 mmol) dieron 7-(3-bromofenil)-*N*-[5-(etilsulfonyl)-2-metoxifenil]-5-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina (0,028 g) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ^1H (CDCl_3): δ 8,89 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,69-8,60 (m, 1H), 8,43 (dd, $J = 1,8, 1,8$ Hz, 1H), 7,81-7,75 (m, 2H), 7,63 (dd, $J = 8,5, 2,3$ Hz, 1H), 7,58 (ddd, $J = 7,9, 2,0, 1,0$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,06 (c, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,63 (s, 3H), 1,23 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). MS m/z 502, 504 (M+1, M+3).

Intermedio 24

3-Bromo-*N*-(1-[3-[(3-cloro-4-morfolin-4-ilfenil)amino]-1,2,4-triazin-6-il]etil)benzamida

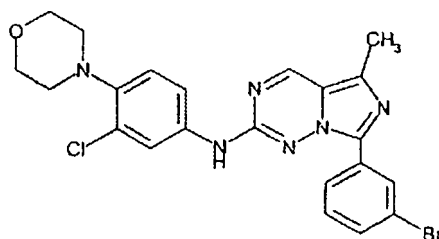


De una manera similar a la descrita para el Intermedio 23, 3-bromo-*N*-{1-[3-(metilsulfonyl)-1,2,4-triazin-6-il]etil}benzamida (Intermedio 6) (200 mg, 0,52 mmol), 3-cloro-4-morfolin-4-ilanilina (200 mg, 0,94 mmol) y ácido 4-toluenosulfónico monohidrato (20 mg) en tetrahidrofurano (10 ml) dieron 3-bromo-*N*-(1-[3-[(3-cloro-4-morfolin-4-ilfenil)amino]-1,2,4-triazin-6-il]etil)benzamida (0,045 g) en forma de un sólido de color blanco. MS m/z 517, 519 (M+1, M+3).

ES 2 326 808 T3

Ejemplo 15

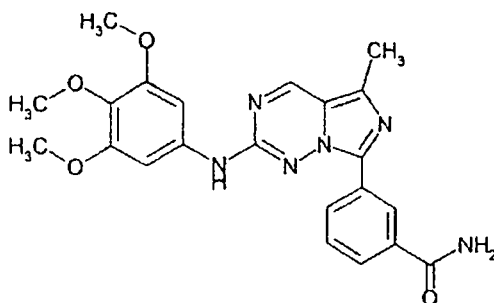
7-(3-Bromofenil)-N-(3-cloro-4-morfolin-4-ilfenil)-5-metilimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-amina



De una manera similar a la descrita para el Ejemplo 9, 3-bromo-N-(1-{3-[(3-cloro-4-morfolin-4-ilfenil)amino]-1,2,4-triazin-6-il}etil)benzamida (Intermedio 24) (0,040 g, 0,080 mmol) y 1,2,4-triazol (35 mg, 0,50 mmol) en piridina (1 ml) y oxiclورو de fósforo (0,023 ml, 0,24 mmol) dieron 7-(3-bromofenil)-N-(3-cloro-4-morfolin-4-ilfenil)-5-metilimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-amina (0,0089 g) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 9,92 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,61 (dd, $J = 1,9, 1,8$ Hz, 1H), 8,45 (ddd, $J = 8,1, 1,5, 1,1$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,72 (dd, $J = 8,7, 2,6$ Hz, 1H) 7,67 (ddd, $J = 8,1, 2,0, 1,0$ Hz, 1H) 7,54 (dd, $J = 8,1, 7,8$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 3,78-3,73 (m, 4H), 2,98-2,94 (m, 4H), 2,55 (s, 3H). MS m/z 499, 501 (M+1, M+3).

Ejemplo 16

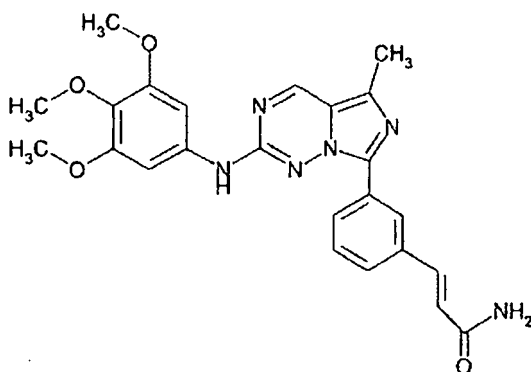
3-{5-Metil-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-7-il}benzamida



A 3-{5-metil-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-7-il}benzoato de metilo (Ejemplo 12) (0,020 g, 0,044 mmol) se le añadió amonio 7 N en metanol (5 ml). La solución se calentó en un tubo cerrado herméticamente durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, los volátiles se retiraron a presión reducida, dando 3-15-metil-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-7-il}benzamida (0,015 g) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ^1H (CDCl_3): δ 9,41 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,73 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 8,27 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,23-8,17 (m, 1H), 7,75-7,59 (m, 3H), 7,26 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 2,71 (s, 3H). MS m/z 435 (M+1).

Ejemplo 17

(2E)-3-(3-{5-Metil-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-7-il}fenil)prop-2-enamida

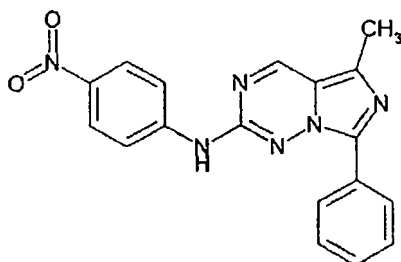


ES 2 326 808 T3

A una mezcla de 7-(3-bromofenil)-5-metil-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina (Ejemplo 9) (0,054 g, 0,12 mmol), acrilamida (0,025 g, 0,35 mmol), acetato de paladio (II) (2,7 mg, 0,012 mmol) y tris(*O*-tolil) fosfina (7,3 mg, 0,024 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se le añadió trietilamina (0,050 ml, 0,35 mmol). La solución se calentó a reflujo durante 30 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución se filtró y se añadió gel de sílice (1 g), seguido de evaporación de los volátiles a presión reducida. Los sólidos pre-adsorbidos se cargaron en un cartucho de carga sólido y se sometieron a un gradiente de elución usando acetato de etilo:hexanos (50:50) a acetato de etilo: hexanos (100:0) a acetato de etilo:metanol (99:1) usando un cartucho de gel de sílice RediSep (4 g; ISCO). Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron a presión reducida, dando (2*E*)-3-(3-{5-metil-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il}fenil)prop-2-enamida (0,0046 g) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ¹H (CD₃OD): δ 9,05 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,37 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,67-7,51 (m, 4H), 7,05 (s, 2H), 6,68 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H) 3,74 (s, 3H), 3,72 (s, 6H), 2,60 (s, 3H). MS *m/z* 461 (M+1).

Ejemplo 18

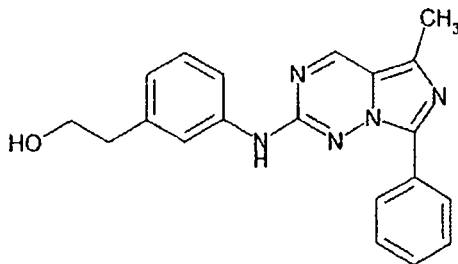
5-Metil-*N*-(4-nitrofenil)-7-fenilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina



A una mezcla de clorhidrato de 5-metil-7-fenilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina (0,026 g, 0,10 mmol), 1-yodo-4-nitrobenzoceno (0,027 g, 0,11 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (2,7 mg, 0,0030 mmol), (S)-(-)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (5,6 mg, 0,0090 mmol) y *t*-butóxido sódico (0,025 g, 0,23 mmol) se le añadió tolueno (1 ml). La solución se calentó a 80°C durante dos horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución se filtró y se añadió gel de sílice (1 g), seguido de evaporación de los volátiles a presión reducida. Los sólidos pre-adsorbidos se cargaron en un cartucho de carga sólido y se sometieron a un gradiente de elución usando acetato de etilo:hexanos (50:50) a acetato de etilo: hexanos (100:0) usando un cartucho de gel de sílice RediSep (4 g; ISCO). Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron a presión reducida, dando 5-metil-*N*-(4-nitrofenil)-7-fenilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina (0,0080 g) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ¹H (CDCl₃): δ 8,86 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,48-8,40 (m, 2H), 8,26 (d, *J* = 9,4 Hz, 2H), 7,81 (d, *J* = 9,3 Hz, 2H), 7,61-7,36 (m, 3H), 2,65 (s, 3H). MS *m/z* 347 (M+1).

Ejemplo 19

2-{3-[(5-Metil-7-fenilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-il)amino]fenil}etanol



A una mezcla de clorhidrato de 5-metil-7-fenilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina (0,026 g, 0,10 mmol), 2-(3-bromofenil)etanol (0,022 g, 0,11 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (2,7 mg, 0,0030 mmol), (S)-(-)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (5,6 mg, 0,0090 mmol) y *t*-butóxido sódico (0,025 g, 0,23 mmol) se le añadió dioxano (1 ml). La solución se calentó con radiación con microondas a 160°C durante 15 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución se filtró y se añadió gel de sílice (1 g), seguido de evaporación de los volátiles a presión reducida. Los sólidos pre-adsorbidos se cargaron en un cartucho de carga sólido y se sometieron a un gradiente de elución usando acetato de etilo:hexanos (50:50) a acetato de etilo:hexanos (100:0) usando un cartucho de gel de sílice RediSep (4 g; ISCO). Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron a presión reducida, dando 2-{3-[(5-metil-7-fenilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-il)amino]fenil}etanol (0,0097 g) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ¹H (CDCl₃): δ 8,75 (s, 1H), 8,51-8,45 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,56-7,26 (m, 5H), 7,04-6,95 (m, 2H), 3,91 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,92 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,59 (s, 3H). MS *m/z* 346 (M+1).

ES 2 326 808 T3

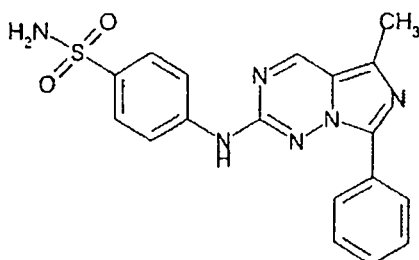
Ejemplo 20

4-[(5-Metil-7-Fenilimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-il)amino]bencenosulfonamida

5

10

15



20

25

A una mezcla de clorhidrato de 5-metil-7-fenilimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-amina (0,026 g, 0,10 mmol), 4-bromobencenosulfonamida (0,026 g, 0,11 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (2,7 mg, 0,0030 mmol), (S)-(-)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (5,6 mg, 0,0090 mmol) y *t*-butóxido sódico (0,025 g, 0,23 mmol) se le añadió dioxano (1 ml). La solución se calentó con radiación con microondas a 160°C durante 15 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución se filtró y se añadió gel de sílice (1 g), seguido de evaporación de los volátiles a presión reducida. Los sólidos pre-adsorbidos se cargaron en un cartucho de carga sólido y se sometieron a un gradiente de elución usando acetato de etilo:hexanos (50:50) a acetato de etilo:hexanos (100:0) usando un cartucho de gel de sílice RediSep (4 g; ISCO). Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron a presión reducida, dando 4-[(5-metil-7-fenilimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-il)amino]bencenosulfonamida (0,0015 g) en forma de un sólido de color amarillo. MS m/z 381 (M+1).

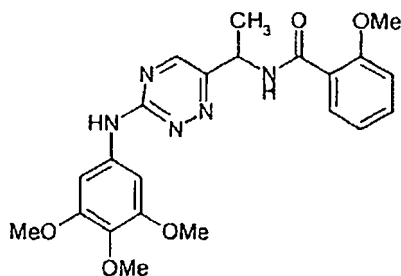
30

Intermedio 25

2-Metoxi-N-(1-{3-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1,2,4-triazin-6-il}etil)benzamida

35

40



45

50

De una manera similar a la descrita para el Intermedio 10, 6-(1-aminoetil)-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)-1,2,4-triazin-3-amina (Intermedio 9) (95 mg, 0,31 mmol), cloruro de 2-metoxibenzoílo (56 mg, 0,33 mmol) y trietilamina (0,050 ml, 0,36 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) dieron 2-metoxi-*N*-(1-{3-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1,2,4-triazin-6-il}etil)benzamida (37 mg) en forma de un sólido de color amarillento. MS m/z 439 (M+1).

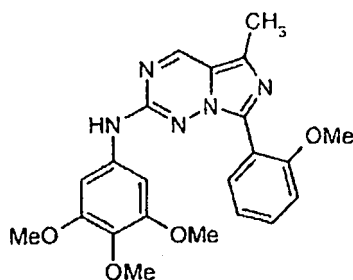
Ejemplo 21

7-(2-Metoxifenil)-5-metil-N-(3,4,5-trimetoxifenil)-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-amina

55

60

65

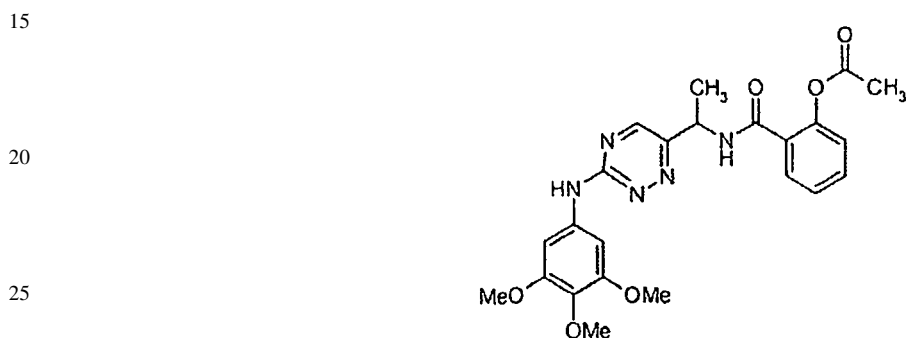


ES 2 326 808 T3

A una solución de 2-metoxi-*N*-(1-{3-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1,2,4-triazin-6-il}etil)benzamida (Intermedio 25) (27 mg, 0,06 mmol) en 1,2-dicloroetano (4 ml) se le añadió oxiclóruo de fósforo (45 μ l, 0,5 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con DCM (150 ml) y Na₂CO₃ acuoso (saturado) (25 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (DCM) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron al vacío y se purificaron por HPLC de fase inversa, dando 7-(2-metoxifenil)-5-metil-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina (0,005 g) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ¹H (CDCl₃): δ 8,80 (s, 1H), 7,59 (dd *J* = 7,51, 1,65 Hz, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,00-7,07 (m, 3H), 6,84 (s, 1H), 3,78 (s, 6H), 3,59 (s, 6H), 2,63 (s, 3H). MS *m/z* 421 (M+1).

10 Intermedio 26

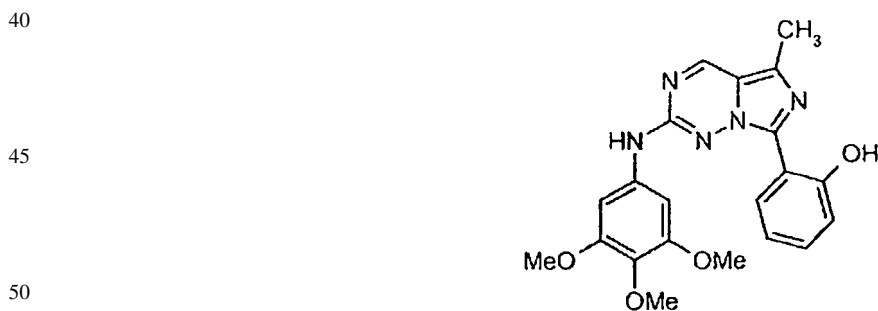
Acetato de 2-[(1-{3-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1,2,4-triazin-6-il}etil)amino]carbonil}fenilo



30 De una manera similar a la descrita para el Intermedio 10, 6-(1-aminoetil)-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)-1,2,4-triazin-3-amina (Intermedio 9) (95 mg, 0,31 mmol), acetato de 2-(clorocarbonil)fenilo (65 mg, 0,33 mmol) y trietil-amina (0,050 ml, 0,36 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) dieron acetato de 2-[(1-{3-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1,2,4-triazin-6-il}etil)amino]carbonil}fenilo (138 mg, 95%) en forma de un sólido de color amarillento. MS *m/z* 467 (M+1).

35 Ejemplo 22

2-{5-Metil-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il}fenol



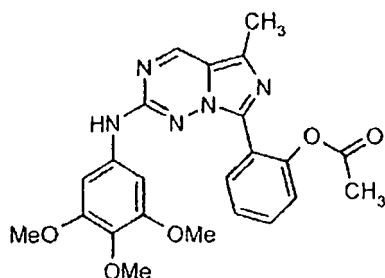
55 A una solución de acetato de 2-{5-metil-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il}fenilo (Ejemplo 23 que se muestra a continuación) (26 mg, 0,058 mmol) en 5:1 de THF/H₂O (4 ml) se le añadió LiOH (30 mg, 1,25 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y después se vertió en EtOAc (100 ml) y agua (20 ml) con HCl acuoso 1 N (2 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc y después las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH al 1%/DCM, dando 2-{5-metil-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il}fenol (13 mg, (56%)) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ¹H (CDCl₃): δ 12,73 (s, 1H), 8,94 (dd *J* = 7,87, 1,46 Hz, 1H), 8,86 (s, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,06 Hz, 1H), 6,86-6,96 (m, 4H), 3,90 (s, 6H), 3,88 (s, 3H), 2,61 (s, 3H). MS *m/z* 407 (M+1).

65

ES 2 326 808 T3

Ejemplo 23

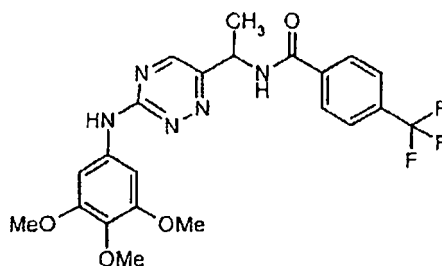
Acetato de 2-{5-metil-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-7-il}fenilo



A una solución de acetato de 2-[[1-(3-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1,2,4-triazin-6-il)etil]amino]carbonil}fenilo (Intermedio 26) (60 mg, 0,13 mmol) en 1,2-dicloroetano (6 ml) se le añadió oxiclورو de fósforo (0,10 ml, 1,1 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con diclorometano (125 ml), metanol (20 ml) y Na₂CO₃ acuoso saturado (40 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano, después las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se concentraron y se cromatografiaron sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH al 2,5%/DCM, dando acetato de 2-{5-metil-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-7-il}fenilo (26 mg) en forma de un aceite de color amarillo. MS m/z 449 (M+1).

Intermedio 27

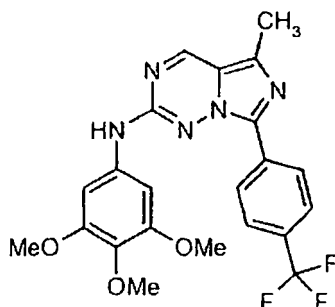
4-(Trifluorometil)-N-(1-{3-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1,2,4-triazin-6-il}etil)benzamida



De una manera similar a la descrita para el Intermedio 10, 6-(1-aminoetil)-N-(3,4,5-trimetoxifenil)-1,2,4-triazin-3-amina (Intermedio 9) (295 mg, 0,97 mmol), cloruro de 4-(trifluorometil)benzoílo (0,16 ml, 1,08 mmol) y trietilamina (0,168 ml, 1,20 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) dieron 4-(trifluorometil)-N-(1-{3-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1,2,4-triazin-6-il}etil)benzamida (284 mg, 59%) en forma de un sólido de color amarillo. MS m/z 477 (M+1).

Ejemplo 24

5-Metil-7-[4-(trifluorometil)fenil]-N-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-amina

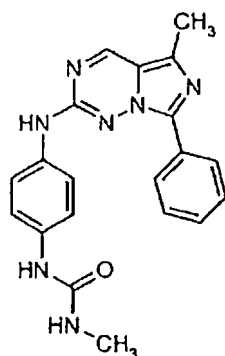


ES 2 326 808 T3

A una solución de 4-(trifluorometil)-*N*-(1-{3-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1,2,4-triazin-6-il}etil)benzamida (Intermedio 27) (241 mg, 0,51 mmol) en 1,2-dicloroetano (20 ml) se le añadió oxiclóruo de fósforo (0,37 ml, 4,0 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con DCM y Na₂CO₃ acuoso (saturado). La fase acuosa se extrajo con DCM y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice, dando 5-metil-7-[4-(trifluorometil)fenil]-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina (0,007 g) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ¹H (CDCl₃): δ 8,8 (s, 1H), 8,86 (d, *J* = 8,24 Hz, 2H), 7,72 (d, *J* = 8,24 Hz, 2H), 6,88 (m, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,83 (s, 6H), 2,63 (s, 3H). MS m/z 459 (M+1).

Ejemplo 25

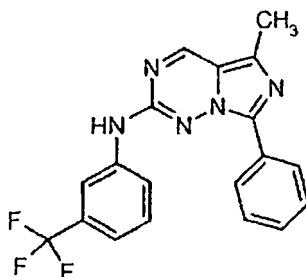
N-Metil-*N*-{4-[(5-metil-7-fenilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-il)amino]fenil}urea



Una solución de clorhidrato de 5-metil-7-fenilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina (26 mg, 0,1 mmol), *N*-(4-bromofenil)-*N*-metilurea (27 mg, 0,12 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (10 mg, 0,01 mmol), 2-(di-*t*-butilfosfino)bifenilo (10 mg, 0,03 mmol) y *t*-butóxido sódico (25 mg, 0,23 mmol) en dioxano (0,80 ml) se añadió a un recipiente de reacción de microondas Smithcreator. El recipiente se cerró herméticamente y después se calentó en el microondas Smithcreator a 160°C durante 20 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH al 5%/DCM, dando *N*-metil-*N*-{4-[(5-metil-7-fenilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-il)amino]fenil}urea (14 mg, 38%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆): δ 9,59 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,39-8,46 (m, 3H), 7,34-7,71 (m, 8H), 5,94 (d, *J* = 4,67 Hz, 1H), 2,63 (d, *J* = 4,53 Hz, 3H), 2,52 (s, 3H). MS m/z 373 (M+1).

Ejemplo 26

5-Metil-7-fenil-*N*-[3-(trifluorometil)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina



De una manera similar a la descrita para el Ejemplo 25, clorhidrato de 5-metil-7-fenilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina (26 mg, 0,1 mmol), 1-yodo-3-(trifluorometil)benceno (33 mg, 0,12 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (10 mg, 0,01 mmol), 2-(di-*t*-butilfosfino)bifenilo (10 mg, 0,03 mmol) y *t*-butóxido sódico (25 mg, 0,23 mmol) en dioxano (0,80 ml) dieron 5-metil-7-fenil-*N*-[3-(trifluorometil)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina (30 mg, 81%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ¹H (CDCl₃): δ 8,83 (s, 1H), 8,46-8,49 (m, 2H), 8,33 (s, 1H), 7,43-7,57 (m, 5H), 7,35 (d, *J* = 7,51 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 2,63 (s, 3H). MS m/z 369 (M+1).

ES 2 326 808 T3

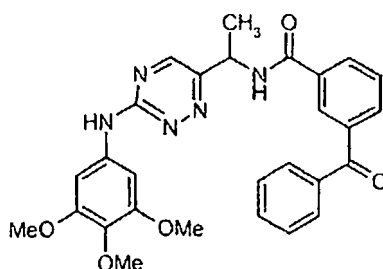
Intermedio 28

3-Benzoil-N-(1-{3-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1,2,4-triazin-6-il}etil)benzamida

5

10

15



20

De una manera similar a la descrita para el Intermedio 18, 6-(1-aminoetil)-N-(3,4,5-trimetoxifenil)-1,2,4-triazin-3-amina (Intermedio 9) (113 mg, 0,33 mmol), ácido 3-benzoilbenzoico (100 mg, 0,43 mmol), diisopropiletamina (0,28 ml, 1,60 mmol) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (182 mg, 0,48 mmol) en dimetilformamida (2 ml) dieron 3-benzoil-N-(1-{3-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1,2,4-triazin-6-il}etil)benzamida (102 mg, 60%) en forma de un sólido de color amarillo. MS m/z 513 (M+1).

Ejemplo 27

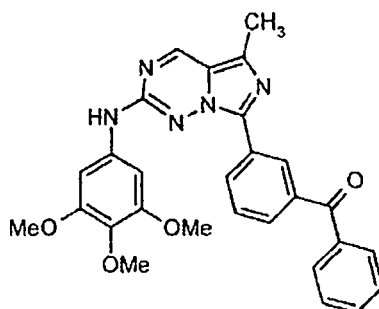
25

(3-{5-Metil-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-7-il}fenil)(fenil)metanona

30

35

40



45

50

A una solución de 3-benzoil-N-(1-{3-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1,2,4-triazin-6-il}etil)benzamida (Intermedio 28) (95 mg, 0,18 mmol) en 1,2-dicloroetano se le añadieron dimetilformamida catalítica (3 gotas) y cloruro de tionilo (0,36 ml, 5,0 mmol). La mezcla se calentó a 50°C durante 14 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró al vacío. El sólido resultante se recogió en una mezcla de diclorometano y metanol y después se añadió hidróxido de amonio concentrado se añadió hasta que la solución fue básica. Después, la solución se concentró al vacío y se purificó por HPLC de fase inversa, dando (3-{5-metil-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-7-il}fenil)(fenil)-metanona (8 mg) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 9,63 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,80 (d, J = 7,87 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,74-7,80 (m, 3H), 7,63 (t, J = 7,69 Hz, 2H), 7,68 (t, J = 7,69 Hz, 2H), 7,05 (s, 2H), 3,68 (s, 6H), 3,62 (s, 3H), 2,52 (s, 3H). MS m/z 495 (M+1).

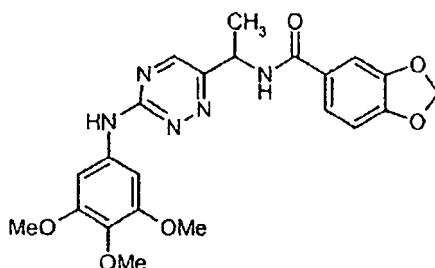
Intermedio 29

55

N-(1-{3-[(3,4,5-Trimetoxifenil)amino]-1,2,4-triazin-6-il}etil)-1,3-benzodioxol-5-carboxamida

60

65

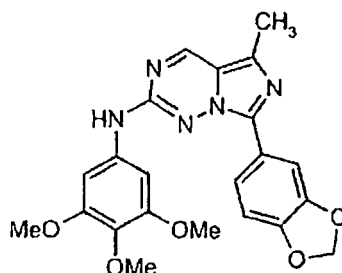


ES 2 326 808 T3

De una manera similar a la descrita para el Intermedio 18, 6-(1-aminoetil)-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)-1,2,4-triazin-3-amina (Intermedio 9) (87 mg, 0,28 mmol), ácido 1,3-benzodioxol-5-carboxílico (60 mg, 0,37 mmol), diisopropiletilamina (0,13 ml, 0,75 mmol) y hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (140 mg, 0,37 mmol) en dimetilformamida (2 ml) dieron *N*-(1-{3-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1,2,4-triazin-6-il}etil)-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (127 mg, 100%) en forma de un aceite de color amarillo. MS *m/z* 453 (M+1).

Ejemplo 28

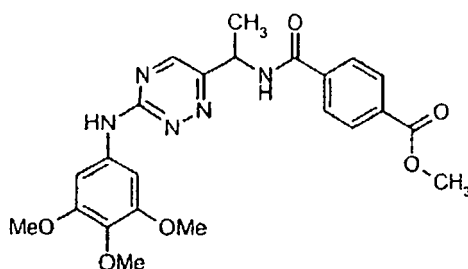
10 7-(1,3-Benzodioxol-5-il)-5-metil-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina



De una manera similar a la descrita para el Ejemplo 9, *N*-(1-{3-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1,2,4-triazin-6-il}etil)-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (Intermedio 29) (61 mg, 0,134 mmol) y 1,2,4-triazol (55 mg, 0,80 mmol) en piridina (2 ml) y oxiclورو de fósforo (0,037 ml, 0,40 mmol) dieron 7-(1,3-benzodioxol-5-il)-5-metil-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina (25 mg, 43%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ¹H (CD₃OD): δ 8,99 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,84 (d, *J* = 1,65 Hz, 1H), 7,04 (s, 2H), 6,95 (d, *J* = 7,87 Hz, 1H), 6,04 (s, 2H), 3,80 (s, 6H), 3,74 (s, 3H), 2,56 (s, 3H). MS *m/z* 435 (M+1).

35 Intermedio 30

4-[(1-{3-[(3,4,5-Trimetoxifenil)amino]-1,2,4-triazin-6-il}etil)amino]carbonil}benzoato de metilo



De una manera similar a la descrita para el Intermedio 18, 6-(1-aminoetil)-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)-1,2,4-triazin-3-amina (Intermedio 9) (87 mg, 0,28 mmol), ácido 4-(metoxicarbonil)benzoico (67 mg, 0,37 mmol), diisopropiletilamina (0,13 ml, 0,75 mmol) y hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (140 mg, 0,37 mmol) en dimetilformamida (2 ml) dieron 4-[(1-{3-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1,2,4-triazin-6-il}etil)amino]carbonil}benzoato de metilo (131 mg, 100%) en forma de un aceite de color amarillo. MS *m/z* 467 (M+1).

ES 2 326 808 T3

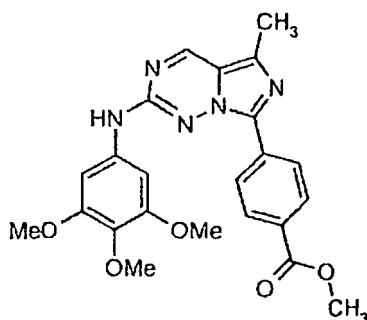
Ejemplo 29

4-{5-Metil-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]imidazo-[5,1-f][1,2,4]triazin-7-il}benzoato de metilo

5

10

15



20 De una manera similar a la descrita para el Ejemplo 9, 4-[[1-(3-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1,2,4-triazin-6-il)etil]amino]carbonil]benzoato de metilo (Intermedio 30) (56 mg, 0,12 mmol) y 1,2,4-triazol (55 mg, 0,80 mmol) en piridina (2 ml) y oxiclورو de fósforo (0,037 ml, 0,40 mmol) dieron 4-{5-metil-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-7-il}benzoato de metilo (11 mg, 20%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ¹H (CD₃OD): δ 9,06 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,58 (d, J = 7,87 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 7,87 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 7,87 Hz, 1H), 7,04 (s, 2H), 5,48 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,71 (s, 6H), 2,59 (s, 3H). MS m/z 449 (M+1).

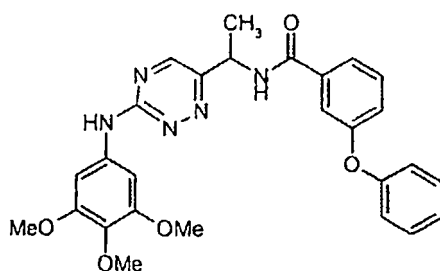
25

Intermedio 31

30 3-Fenoxi-N-(1-{3-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1,2,4-triazin-6-il}etil)benzamida

35

40



45 De una manera similar a la descrita para el Intermedio 18, 6-(1-aminoetil)-N-(3,4,5-trimetoxifenil)-1,2,4-triazin-3-amina (Intermedio 9) (87 mg, 0,28 mmol), ácido 3-fenoxibenzoico (80 mg, 0,37 mmol), diisopropiletilamina (0,13 ml, 0,75 mmol) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (140 mg, 0,37 mmol) en dimetilformamida (2 ml) dieron 3-fenoxi-N-(1-{3-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1,2,4-triazin-6-il}etil)benzamida (140 mg, 100%) en forma de un aceite de color amarillo. MS m/z 501 (M+1).

50

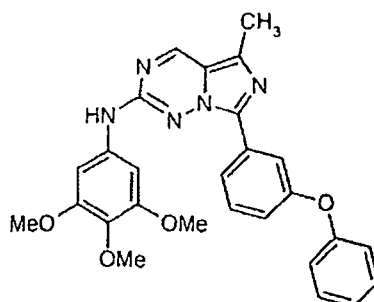
Ejemplo 30

55 5-Metil-7-(3-fenoxifenil)-N-(3,4,5-trimetoxifenil)-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-amina

55

60

65

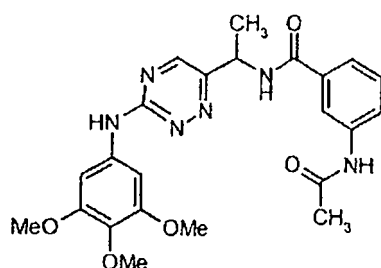


ES 2 326 808 T3

De una manera similar a la descrita para el Ejemplo 9, 3-fenoxi-*N*-(1-{3-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1,2,4-triazin-6-il}etil)benzamida (Intermedio 31) (58 mg, 0,11 mmol) y 1,2,4-triazol (55 mg, 0,80 mmol) en piridina (2 ml) y oxiclورو de fósforo (0,037 ml, 0,40 mmol) dieron 5-metil-7-(3-fenoxifenil)-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina (27 mg, 49%) en forma de un sólido de color castaño-amarillo. RMN de ¹H (CD₃OD): δ 8,99 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 7,87 Hz, 1H), 7,96 (t, *J* = 1,92 Hz), 7,44 (t, *J* = 8,06 Hz, 1H), 7,31 (t, *J* = 7,87 Hz, 2H), 7,00-7,11 (m, 6H), 3,77 (s, 6H), 3,72 (s, 3H), 2,54 (s, 3H). MS *m/z* 448 (M+1).

Intermedio 32

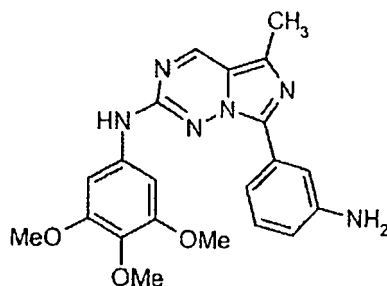
3-(Acetilamino)-*N*-(1-{3-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1,2,4-triazin-6-il}etil)benzamida



De una manera similar a la descrita para el Intermedio 18, 6-(1-aminoetil)-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)-1,2,4-triazin-3-amina (Intermedio 9) (113 mg, 0,33 mmol), ácido 3-(acetilamino)benzoico (110 mg, 0,61 mmol), diisopropiletilamina (0,40 ml, 2,3 mmol) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (252 mg, 0,66 mmol) en dimetilformamida (2 ml) dieron 3-(acetilamino)-*N*-(1-{3-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1,2,4-triazin-6-il}etil)benzamida (116 mg, 75%) en forma de un sólido de color amarillo. MS *m/z* 466 (M+1).

Ejemplo 31

7-(3-Aminofenil)-5-metil-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo-[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina

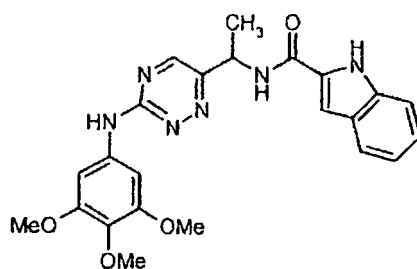


A una solución de 3-(acetilamino)-*N*-(1-{3-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1,2,4-triazin-6-il}etil)benzamida (Intermedio 32) (110 mg, 0,24 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml) se le añadió oxiclورو de fósforo (0,175 ml, 1,9 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 6 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se añadió más cantidad de oxiclورو de fósforo (0,10 ml, 1,0 mmol). Después, la reacción se calentó a reflujo durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con metanol y después se vertió en una mezcla de hielo y HCl concentrado. Esta mezcla se llevó a un pH de 8 mediante la adición de NaOH acuoso concentrado. Después, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se concentró al vacío y se purificó por HPLC de fase inversa, dando 7-(3-aminofenil)-5-metil-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina (2 mg) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ¹H (CD₃OD): δ 9,00 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 7,87 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,21 (t, *J* = 7,78 Hz, 1H), 7,09 (s, 2H), 6,79 (dd, *J* = 7,87 y 2,01 Hz, 1H), 3,77 (s, 6H), 3,73 (s, 3H), 2,56 (s, 3H). MS *m/z* 406 (M+1).

ES 2 326 808 T3

Intermedio 33

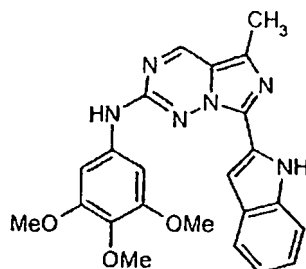
N-(1-{3-[(3,4,5-Trimetoxifenil)amino]-1,2,4-triazin-6-il}etil)-1*H*-indolo-2-carboxamida



De una manera similar a la descrita para el Intermedio 18, 6-(1-aminoetil)-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)-1,2,4-triazin-3-amina (Intermedio 9) (200 mg, 0,65 mmol), ácido 1*H*-indolo-2-carboxílico (136 mg, 0,85 mmol), diisopropiletil-amina (0,33 ml, 1,9 mmol) y hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (360 mg, 0,94 mmol) en dimetilformamida (5 ml) dieron *N*-(1-{3-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1,2,4-triazin-6-il}etil)-1*H*-indolo-2-carboxamida (232 mg, 79%) en forma de un sólido de color amarillo. MS *m/z* 448 (M+1).

Ejemplo 32

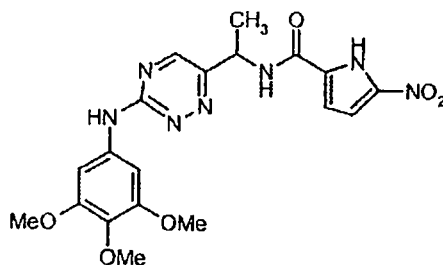
7-(1*H*-Indol-2-il)-5-metil-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo-[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina



De una manera similar a la descrita para el Ejemplo 9, *N*-(1-{3-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1,2,4-triazin-6-il}etil)-1*H*-indolo-2-carboxamida (Intermedio 33) (219 mg, 0,491 mmol) y 1,2,4-triazol (210 mg, 3,0 mmol) en piridina (10 ml) y oxiclорuro de fósforo (0,14 ml, 1,5 mmol) dieron 7-(1*H*-indol-2-il)-5-metil-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina (128 mg, 61%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆): δ 11,85 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,24 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,24 Hz, 1H), 7,21 (s, 2H), 7,15 (t, *J* = 7,51, 1H), 7,04 (t, *J* = 7,51 Hz, 1H), 3,82 (s, 6H), 3,68 (s, 3H), 2,58 (s, 3H). MS *m/z* 430 (M+1).

Intermedio 34

5-Nitro-*N*-(1-{3-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1,2,4-triazin-6-il}etil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida

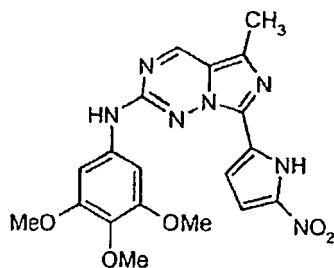


De una manera similar a la descrita para el Intermedio 18, 6-(1-aminoetil)-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)-1,2,4-triazin-3-amina (Intermedio 9) (200 mg, 0,65 mmol), ácido 5-nitro-1*H*-pirrol-2-carboxílico (132 mg, 0,85 mmol), diisopropiletilamina (0,33 ml, 1,9 mmol) y hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (360 mg, 0,94 mmol) en dimetilformamida (5 ml) dieron 5-nitro-*N*-(1-{3-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1,2,4-triazin-6-il}etil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida (218 mg, 75%) en forma de un sólido de color amarillo. MS *m/z* 443 (M+1).

ES 2 326 808 T3

Ejemplo 33

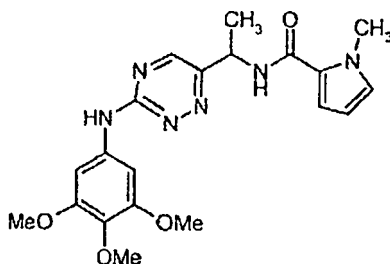
5-Metil-7-(5-nitro-1H-pirrol-2-il)-N-(3,4,5-trimetoxifenil)-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-amina



De una manera similar a la descrita para el Ejemplo 9, 5-nitro-*N*-(1-{3-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1,2,4-triazin-6-il}etil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida (Intermedio 34) (201 mg, 0,45 mmol) y 1,2,4-triazol (190 mg, 2,72 mmol) en piridina (10 ml) y oxiclورو de fósforo (0,13 ml, 1,36 mmol) dieron 5-metil-7-(5-nitro-1*H*-pirrol-2-il)-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina (95 mg, 49%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆): δ 13,04 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 7,98 (dd, *J* = 3,30 y 1,65 Hz, 1H), 7,57 (t, *J* = 2,01 Hz, 1H), 7,05 (s, 2H), 3,74 (s, 6H), 3,65 (s, 3H), 2,54 (s, 3H). MS *m/z* 425 (M+1).

Intermedio 35

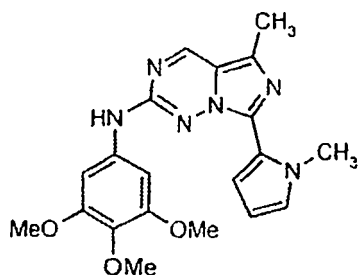
1-Metil-N-(1-{3-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1,2,4-triazin-6-il}etil)-1H-pirrol-2-carboxamida



De una manera similar a la descrita para el Intermedio 18, 6-(1-aminoetil)-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)-1,2,4-triazin-3-amina (Intermedio 9) (200 mg, 0,65 mmol), ácido 1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico (106 mg, 0,85 mmol), di-isopropiltilamina (0,33 ml, 1,9 mmol) y hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (360 mg, 0,94 mmol) en dimetilformamida (5 ml) dieron 1-metil-*N*-(1-{3-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1,2,4-triazin-6-il}etil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida (256 mg, 95%) en forma de un sólido de color amarillo. MS *m/z* 412 (M+1).

Ejemplo 34

5-Metil-7-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-N-(3,4,5-trimetoxifenil)-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-amina

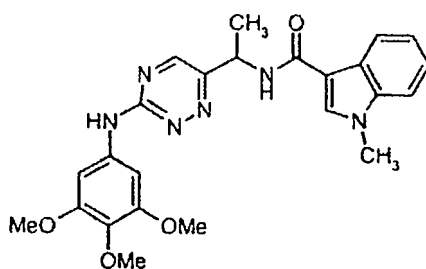


De una manera similar a la descrita para el Ejemplo 9, 1-metil-*N*-(1-{3-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1,2,4-triazin-6-il}etil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida (Intermedio 35) (222 mg, 0,54 mmol) y 1,2,4-triazol (220 mg, 3,2 mmol) en piridina (10 ml) y oxiclورو de fósforo (0,15 ml, 1,6 mmol) dieron 5-metil-7-(1-metil-1*H*-pirrol-2-il)-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina (52 mg, 25%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆): δ 9,54 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 7,19 (d, *J* = 2,01 Hz, 1H), 7,16 (s, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,14 (t, *J* = 3,02 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,74 (s, 6H), 3,61 (s, 3H), 2,51 (s, 3H). MS *m/z* 394 (M+1).

ES 2 326 808 T3

Intermedio 36

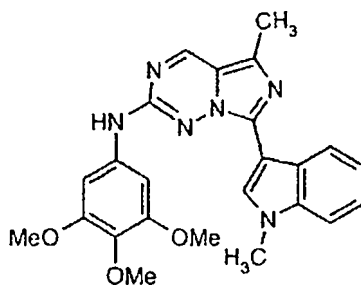
1-Metil-N-(1-{3-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1,2,4-triazin-6-il}etil)-1H-indolo-3-carboxamida



De una manera similar a la descrita para el Intermedio 18, 6-(1-aminoetil)-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)-1,2,4-triazin-3-amina (Intermedio 9) (200 mg, 0,65 mmol), ácido 1-metil-1*H*-indolo-3-carboxílico (150 mg, 0,85 mmol), diisopropiletilamina (0,34 ml, 1,95 mmol) y hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (350 mg, 0,92 mmol) en dimetilformamida (5 ml) dieron 1-metil-*N*-(1-{3-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1,2,4-triazin-6-il}etil)-1*H*-indolo-3-carboxamida (211 mg, 70%) en forma de un sólido de color amarillo. MS *m/z* 462 (*M*+1).

Ejemplo 35

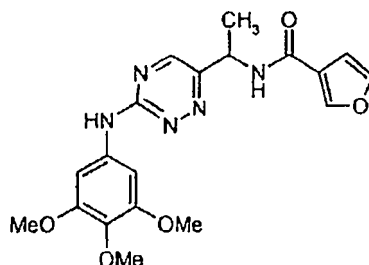
*5-Metil-7-(1-metil-1H-indol-3-il)-N-(3,4,5-trimetoxifenil)-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina*



De una manera similar a la descrita para el Ejemplo 9, 1-metil-*N*-(1-{3-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1,2,4-triazin-6-il}etil)-1*H*-indolo-3-carboxamida (Intermedio 36) (180 mg, 0,39 mmol) y 1,2,4-triazol (165 mg, 2,34 mmol) en piridina (3 ml) y oxiclورو de fósforo (0,11 ml, 1,2 mmol) dieron 5-metil-7-(1-metil-1*H*-indol-3-il)-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina (102 mg, 59%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆): δ 9,47 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,52 (d, *J* = 7,87 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,06 Hz, 1H), 7,28 (t, *J* = 7,23 Hz, 1H), 7,20 (t, *J* = 7,42 Hz, 1H), 7,11 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,74 (s, 6H), 3,67 (s, 3H), 2,57 (s, 3H). MS *m/z* 444 (*M*+1).

Intermedio 37

N-(1-{3-[(3,4,5-Trimetoxifenil)amino]-1,2,4-triazin-6-il}etil)-3-furamida

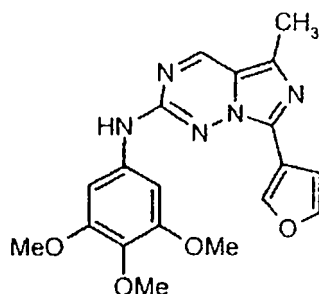


De una manera similar a la descrita para el Intermedio 18, 6-(1-aminoetil)-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)-1,2,4-triazin-3-amina (Intermedio 9) (200 mg, 0,65 mmol), ácido 3-furoico (95 mg, 0,85 mmol), diisopropiletilamina (0,34 ml, 1,95 mmol) y hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (350 mg, 0,92 mmol) en dimetilformamida (5 ml) dieron *N*-(1-{3-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1,2,4-triazin-6-il}etil)-3-furamida (226 mg, 86%) en forma de un sólido de color amarillo. MS *m/z* 399 (*M*+1).

ES 2 326 808 T3

Ejemplo 36

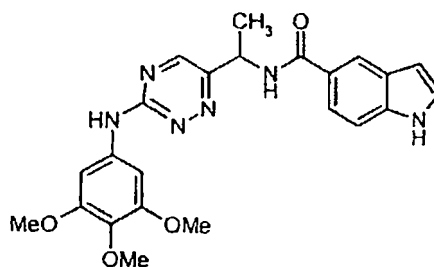
7-(3-Furil)-5-metil-N-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-amina



De una manera similar a la descrita para el Ejemplo 9, N-(1-{3-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1,2,4-triazin-6-il}etil)-3-furamida (Intermedio 37) (211 mg, 0,53 mmol) y 1,2,4-triazol (220 mg, 3,18 mmol) en piridina (4 ml) y oxloruro de fósforo (0,15 ml, 1,60 mmol) dieron 7-(3-furil)-5-metil-N-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-amina (102 mg, 51%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ^1H (CDCl_3): δ 8,78 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,52 (t, $J = 1,65$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 1,65$, 1H), 6,87 (s, 2H), 6,82 (s, 1H), 3,90 (s, 6H), 3,87 (s, 3H), 2,60 (s, 3H). MS m/z 381 (M+1).

Intermedio 38

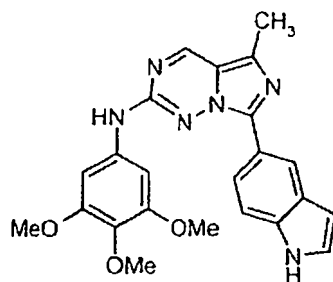
N-(1-{3-[(3,4,5-Trimetoxifenil)amino]-1,2,4-triazin-6-il}etil)-1H-indolo-5-carboxamida



De una manera similar a la descrita para el Intermedio 18, 6-(1-aminoetil)-N-(3,4,5-trimetoxifenil)-1,2,4-triazin-3-amina (Intermedio 9) (200 mg, 0,65 mmol), ácido 1H-indolo-5-carboxílico (140 mg, 0,85 mmol), diisopropil-etil-amina (0,34 ml, 1,95 mmol) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (350 mg, 0,92 mmol) en dimetilformamida (5 ml) dieron N-(1-{3-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1,2,4-triazin-6-il}etil)-1H-indolo-5-carboxamida (187 mg, 64%) en forma de un sólido de color amarillo. MS m/z 448 (M+1).

Ejemplo 37

7-(1H-Indol-5-il)-5-metil-N-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo-[5,1-f][1,2,4]triazin-2-amina

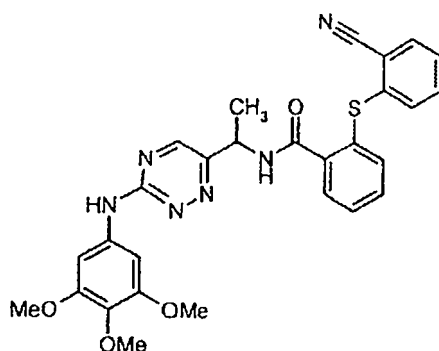


ES 2 326 808 T3

De una manera similar a la descrita para el Ejemplo 9, *N*-(1-{3-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1,2,4-triazin-6-il}etil)-1*H*-indolo-5-carboxamida (Intermedio 38) (176 mg, 0,39 mmol) y 1,2,4-triazol (161 mg, 2,34 mmol) en piridina (4 ml) y oxiclورو de fósforo (0,11 ml, 1,2 mmol) dieron 7-(1*H*-indol-5-il)-5-metil-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina (63 mg, 37%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ¹H (CDCl₃): δ 8,87 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,29 (dd, *J* = 8,61 y 1,46 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,61 Hz, 1H), 6,95 (s, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,77 (s, 6H), 2,64 (s, 3H). MS m/z 430 (M+1).

Intermedio 39

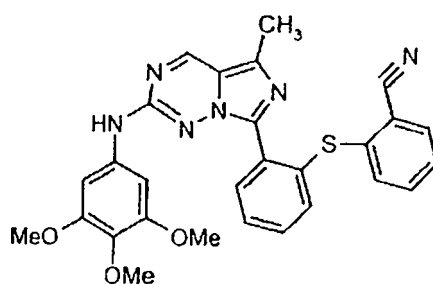
2-[(2-Cianofenil)tio]-*N*-(1-{3-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1,2,4-triazin-6-il}etil)benzamida



De una manera similar a la descrita para el Intermedio 18, 6-(1-aminoetil)-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)-1,2,4-triazin-3-amina (Intermedio 9) (200 mg, 0,65 mmol), ácido 2-[(2-cianofenil)tio]benzoico (217 mg, 0,85 mmol), diisopropililamina (0,34 ml, 1,95 mmol) y hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (350 mg, 0,92 mmol) en dimetilformamida (5 ml) dieron 2-[(2-cianofenil)tio]-*N*-(1-{3-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1,2,4-triazin-6-il}etil)benzamida (282 mg, 80%) en forma de un sólido de color amarillo. MS m/z 542 (M+1).

Ejemplo 38

2-[(2-{5-Metil-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il}fenil)tio]benzonitrilo



De una manera similar a la descrita para el Ejemplo 9, 2-[(2-cianofenil)tio]-*N*-(1-{3-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1,2,4-triazin-6-il}etil)benzamida (Intermedio 39) (269 mg, 0,49 mmol) y 1,2,4-triazol (210 mg, 2,94 mmol) en piridina (3 ml) y oxiclورو de fósforo (0,14 ml, 1,5 mmol) dieron 2-[(2-{5-metil-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il}fenil)tio]benzonitrilo (95 mg, 37%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ¹H (CDCl₃): δ 8,77 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,42-7,47 (m, 3H), 7,10-7,23 (m, 3H), 6,85 (s, 1H), 6,79 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,63 (s, 6H), 2,57 (s, 3H). MS m/z 524 (M+1).

ES 2 326 808 T3

Intermedio 40

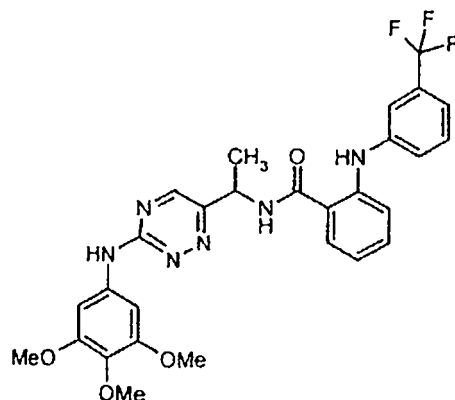
2-[[3-(Trifluorometil)fenil]amino]-N-(1-{3-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1,2,4-triazin-6-il}etil)benzamida

5

10

15

20



25

30

De una manera similar a la descrita para el Intermedio 18, 6-(1-aminoetil)-N-(3,4,5-trimetoxifenil)-1,2,4-triazin-3-amina (Intermedio 9) (200 mg, 0,65 mmol), ácido 2-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]benzoico (240 mg, 0,85 mmol), diisopropiletilamina (0,34 ml, 1,95 mmol) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (350 mg, 0,92 mmol) en dimetilformamida (5 ml) dieron 2-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]-N-(1-{3-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1,2,4-triazin-6-il}etil)benzamida (297 mg, 80%) en forma de un sólido de color amarillo. MS m/z 568 (M+1).

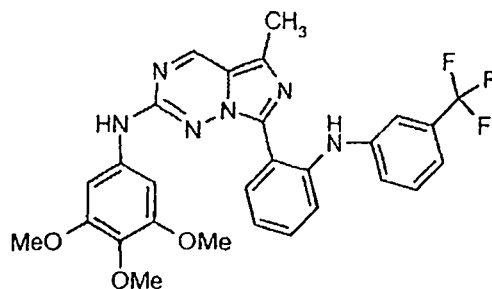
Ejemplo 39

35

5-Metil-7-(2-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]fenil)-N-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-amina

40

45



50

55

De una manera similar a la descrita para el Ejemplo 9, 2-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]-N-(1-{3-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1,2,4-triazin-6-il}etil)benzamida (Intermedio 40) (276 mg, 0,48 mmol) y 1,2,4-triazol (200 mg, 2,91 mmol) en piridina (3 ml) y oxiclورو de fósforo (0,14 ml, 1,5 mmol) dieron 5-metil-7-(2-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]fenil)-N-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-amina (124 mg, 48%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ^1H (CDCl_3): δ 9,53 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,39 (dd, $J = 7,87$ y $1,28$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 8,06$ Hz, 1H), 7,32 (t, $J = 7,78$ Hz, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,12 (d, $J = 7,51$ Hz, 1H), 7,01 (t, $J = 7,32$ Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,90 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,79 (s, 6H), 2,63 (s, 3H). MS m/z 550 (M+1).

60

65

ES 2 326 808 T3

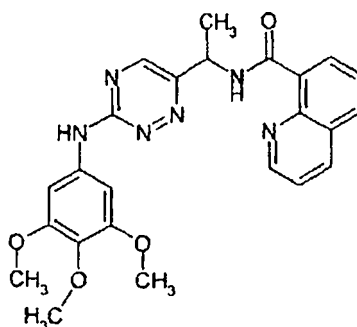
Intermedio 41

N-(1-{3-[(3,4,5-Trimetoxifenil)amino]-1,2,4-triazin-6-il}etil)quinolina-8-carboxamida

5

10

15



De una manera similar a la descrita para el Intermedio 18, 6-(1-aminoetil)-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)-1,2,4-triazin-3-
 20 amina (Intermedio 9) (0,123 g, 0,40 mmol), hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (0,152 g, 0,40 mmol), ácido quinolina-8-carboxílico (0,070 g, 0,40 mmol) y diisopropiletamina (0,14 ml, 0,80 mmol) en DMF (2 ml) dieron *N*-(1-{3-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1,2,4-triazin-6-il}etil)quinolina-8-carboxamida (0,180 g) en forma de un sólido de color naranja. RMN de ¹H (CDCl₃): δ 8,95 (dd, *J* = 4,4, 1,8 Hz, 1H), 8,83 (dd, *J* = 7,4, 1,6 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,30 (dd, *J* = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,99 (dd, *J* = 8,3, 1,6 Hz, 1H), 7,71-7,65 (m, 1H), 7,53-
 25 7,48 (m, 1H), 7,42 (s a, 1H), 6,95 (s, 2H), 5,60 (p, *J* = 7,1 Hz, 1H), 3,88 (s, 6H), 3,82 (s, 3H), 1,87 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H). MS *m/z* 461 (M+1).

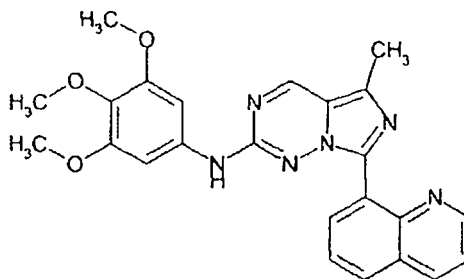
Ejemplo 40

30

5-Metil-7-quinolin-8-il-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina

35

40



45

De una manera similar a la descrita para el Ejemplo 1, *N*-(1-{3-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1,2,4-triazin-6-il}etil)quinolina-8-carboxamida (Intermedio 41) (0,080 g, 0,17 mmol) en 1,2-dicloroetano (5 ml) y oxocloruro de fósforo (0,13 ml, 1,4 mmol) dieron 5-metil-7-quinolin-8-il-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina (0,022 g) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ¹H (CDCl₃): δ 8,90 (dd, *J* = 4,2, 1,8 Hz, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,22 (dd, *J* = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 8,03 (dd, *J* = 7,2, 1,5 Hz, 1H), 7,97 (dd, *J* = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 7,67 (dd, *J* = 8,2, 7,1 Hz, 1H), 7,45-7,41 (m, 1H), 6,91 (s a, 1H), 6,58 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,25 (s, 6H), 2,67 (s, 3H). MS *m/z* 443 (M+1).

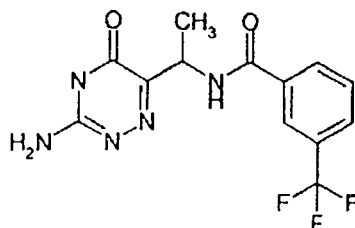
Intermedio 42

55

N-[1-(3-amino-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-6-il)etil]-3-(trifluorometil)benzamida

60

65

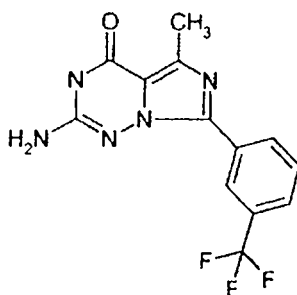


ES 2 326 808 T3

Una solución de 2-oxo-3-[[3-(trifluorometil)benzoil]amino]butanoato de etilo (8,75 g, 27,6 mmol) y bicarbonato de aminoguanidina (3,75 g, 27,6 mmol) en EtOH (ac.) (al 80%, 200 ml) se calentó a reflujo durante 3 h. La concentración dio *N*-[1-(3-amino-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-6-il)etil]-3-(trifluorometil)benzamida en bruto (8,34 g) en forma de un sólido incoloro que se usó sin purificación adicional. RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 8,87 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,20-8,15 (m, 2H), 7,93-7,89 (m, 1H), 7,75-7,69 (m, 1H), 7,00 (s a, 1H), 5,16 (p, *J* = 7,1 Hz, 1H), 1,40 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H). MS m/z 326 (M-1).

Intermedio 43

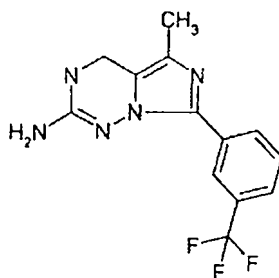
*2-Amino-5-metil-7-[3-(trifluorometil)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4(3H)-ona*



Se suspendió *N*-[1-(3-amino-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-6-il)etil]-3-(trifluorometil)benzamida en bruto (Intermedio 42) (8,34 g, 25,5 mmol) en POCl₃ (30 ml) y se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 110°C durante 2 h. Después de enfriar la reacción a ta, la solución se vertió cuidadosamente en hielo, se neutralizó con NaOH (ac.) y se extrajo en EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. La purificación del residuo por cromatografía produjo 2-amino-5-metil-7-[3-(trifluorometil)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (1,63 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 10,91 (s, 1H), 8,75-8,71 (m, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,77-7,68 (m, 2H), 6,25 (s a, 2H), 2,48 (s, 3H). MS m/z 308 (M-1).

Intermedio 44

*5-Metil-7-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina*



Se añadió en porciones hidruro de litio y aluminio a una solución en agitación de 2-amino-5-metil-7-[3-(trifluorometil)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (Intermedio 43) (2,0 g, 6,47 mmol) en DME (50 ml) a ta. Después, la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se inactivó cuidadosamente con H₂O. Después de la extracción en EtOAc, los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. La purificación del residuo por cromatografía produjo 2-metil-7-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina (0,60 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 8,67-8,60 (m, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,61-7,54 (m, 2H), 6,55 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 2,06 (s, 3H). MS m/z 294 (M-1).

ES 2 326 808 T3

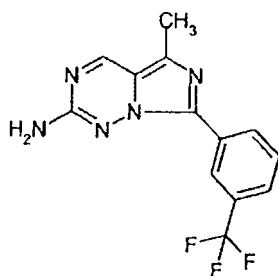
Intermedio 45

5-Metil-7-[3-(trifluorometil)fenil]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-amina

5

10

15



20

Una mezcla agitada mecánicamente de 5-metil-7-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-amina (Intermedio 44) (1,30 g, 4,41 mmol) y Pd/C (0,50 g) en EtOH (250 ml) se calentó a reflujo durante 7 días. Después, la mezcla de reacción se enfrió a ta y se filtró a través de celite. La concentración del filtrado seguido de purificación del residuo por cromatografía produjo 5-metil-7-[3-(trifluorometil)fenil]-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-amina (0,50 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN de ^1H (Acetona- d_6): δ 9,06 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,92-8,86 (m, 1H), 7,75-7,69 (m, 2H), 6,29 (s a, 2H), 2,55 (s, 3H). MS m/z 292 (M-1).

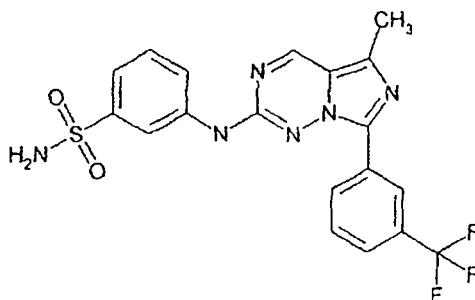
25 Ejemplo 41

3-({5-Metil-7-[3-(trifluorometil)fenil]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-il}amino)bencenosulfonamida

30

35

40



45

Una mezcla agitada mecánicamente de 5-metil-7-[3-(trifluorometil)fenil]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-amina (Intermedio 45) (0,025 g, 0,09 mmol), 3-bromobencenosulfonamida (0,02 g, 0,09 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,008 g, 0,01 mmol), 2-(di-*t*-butilfosfino)bifenilo (0,008 g, 0,03 mmol) y NaOtBu (0,011 g, 0,11 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se irradió con microondas durante 1000 segundos a una temperatura de 150°C. La filtración del producto resultante a través de celite, seguido de concentración y purificación por HPLC preparativa dio 3-({5-metil-7-[3-(trifluorometil)fenil]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-il}amino)bencenosulfonamida (0,008 g) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ^1H (Acetona- d_6): δ 9,19 (s, 1H), 8,98-8,93 (m, 1H), 8,81 (s a, 1H), 8,42-8,37 (m, 1H), 8,10-8,05 (m, 1H), 7,95-7,90 (m, 1H), 7,81-7,75 (m, 1H), 7,67-7,50 (m, 2H), 6,63 (s a, 1H), 2,60 (s, 3H). MS m/z 449 (M+1).

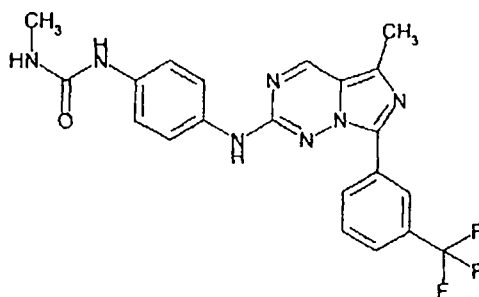
50

Ejemplo 42

55 N-metil-N-[4-({5-metil-7-[3-(trifluorometil)fenil]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-il}amino)fenil]urea

60

65



ES 2 326 808 T3

De una manera similar a la descrita para el Ejemplo 41, 5-metil-7-[3-(trifluorometil)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina (Intermedio 45) (0,025 g, 0,09 mmol), *N*-(4-bromofenil)-*N*-metilurea (0,02 g, 0,09 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,008 g, 0,01 mmol), 2-(di-*t*-butilfosfino)bifenilo (0,008 g, 0,03 mmol) y NaOtBu (0,011 g, 0,11 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) dieron *N*-metil-*N*-[4-({5-metil-7-[3-(trifluorometil)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-il)amino)fenil]urea (0,016 g) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ¹H (Acetona-d₆): δ 9,11 (s, 1H), 8,99-8,95 (m, 1H), 8,82-8,76 (m, 1H), 8,69-8,66 (m, 1H), 7,95-7,91 (m, 1H), 7,80-7,76 (m, 2H), 7,74-7,69 (m, 3H), 7,57-7,52 (m, 2H), 6,30 (s a, 1H), 5,61 (s a, 1H), 2,76 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H), 2,57 (s, 3H). MS m/z 442 (M+1).

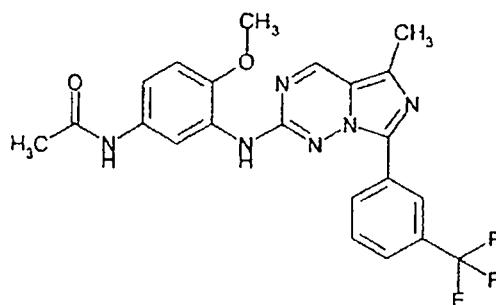
10 Ejemplo 43

N-[4-Metoxi-3-({5-metil-7-[3-(trifluorometil)fenil]imidazo-[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-il)amino)fenil]acetamida

15

20

25



De una manera similar a la descrita para el Ejemplo 41, 5-metil-7-[3-(trifluorometil)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina (Intermedio 45) (0,025 g, 0,09 mmol), *N*-(3-bromo-4-metoxifenil)acetamida (0,044 g, 0,18 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,008 g, 0,01 mmol), 2-(di-*t*-butilfosfino)bifenilo (0,008 g, 0,03 mmol) y NaOtBu (0,011 g, 0,11 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) dieron *N*-[4-metoxi-3-({5-metil-7-[3-(trifluorometil)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-il)amino)fenil]acetamida (0,007 g) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ¹H (Acetona-d₆): δ 9,15 (s, 1H), 9,06 (s a, 1H), 8,98 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,53 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,83-7,70 (m, 3H), 7,30 (dd, *J* = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,09 (s, 3H). MS m/z 457 (M+1).

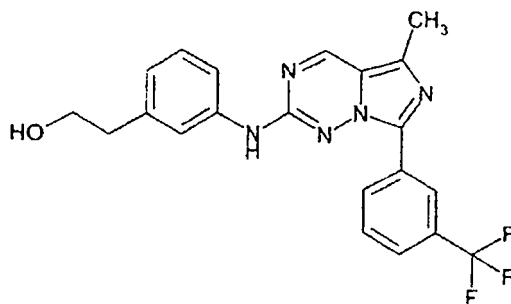
Ejemplo 44

2-[3-({5-Metil-7-[3-(trifluorometil)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-il)amino)fenil]etanol

45

50

55



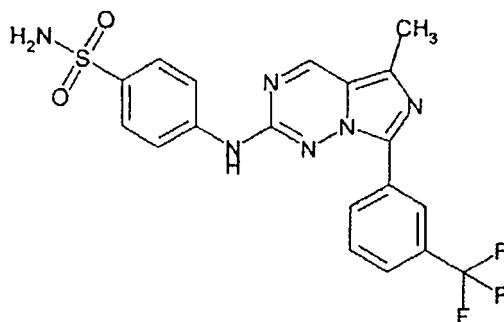
De una manera similar a la descrita para el Ejemplo 41, 5-metil-7-[3-(trifluorometil)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina (Intermedio 45) (0,025 g, 0,09 mmol), 2-(3-bromofenil)etanol (0,012 ml, 0,09 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,008 g, 0,01 mmol), 2-(di-*t*-butilfosfino)bifenilo (0,008 g, 0,03 mmol) y NaOtBu (0,011 g, 0,11 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) dieron 2-[3-({5-metil-7-[3-(trifluorometil)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-il)amino)fenil]etanol (0,020 g) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ¹H (Acetona-d₆): δ 9,13 (s, 1H), 8,91 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,74 (s a, 1H), 7,89-7,75 (m, 3H), 7,76 (s, 1H), 7,33 (dd, *J* = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,00 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 3,81 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,87 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,57 (s, 3H). MS m/z 414 (M+1).

65

ES 2 326 808 T3

Ejemplo 45

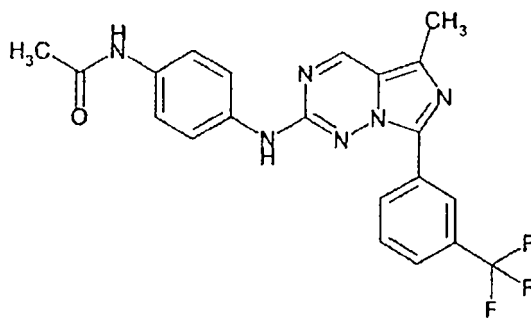
4-({5-Metil-7-[3-(trifluorometil)fenil]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-il}amino)bencenosulfonamida



De una manera similar a la descrita para el Ejemplo 41, 5-metil-7-[3-(trifluorometil)fenil]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-amina (Intermedio 45) (0,025 g, 0,09 mmol), 4-bromobencenosulfonamida (0,020 g, 0,09 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,008 g, 0,01 mmol), 2-(di-*t*-butilfosfino)bifenilo (0,008 g, 0,03 mmol) y NaOtBu (0,011 g, 0,11 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) dieron 4-({5-metil-7-[3-(trifluorometil)fenil]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-il}amino)bencenosulfonamida (0,008 g) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ¹H (Acetona-d₆): δ 9,24 (s a, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,80-8,75 (m, 1H), 8,05-8,00 (m, 2H), 7,95-7,90 (m, 2H), 7,88-7,82 (m, 2H), 6,53 (s a, 2H), 2,61 (s, 3H). MS m/z 449 (M+1).

Ejemplo 46

N-[4-({5-Metil-7-[3-(trifluorometil)fenil]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-il}amino)fenil]acetamida

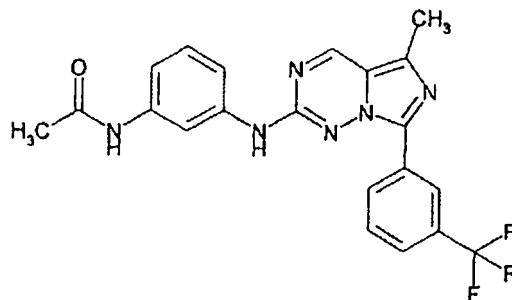


De una manera similar a la descrita para el Ejemplo 41, 5-metil-7-[3-(trifluorometil)fenil]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-amina (Intermedio 45) (0,025 g, 0,09 mmol), *N*-(4-bromofenil)acetamida (0,018 g, 0,09 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,008 g, 0,01 mmol), 2-(di-*t*-butilfosfino)bifenilo (0,008 g, 0,03 mmol) y NaOtBu (0,011 g, 0,11 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) dieron *N*-[4-({5-metil-7-[3-(trifluorometil)fenil]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-il}amino)fenil]acetamida (0,015 g) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 9,92 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,59 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,86-7,70 (m, 2H), 7,68-7,63 (m, 2H), 7,60-7,53 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,02 (s, 3H). MS m/z 427 (M+1).

ES 2 326 808 T3

Ejemplo 47

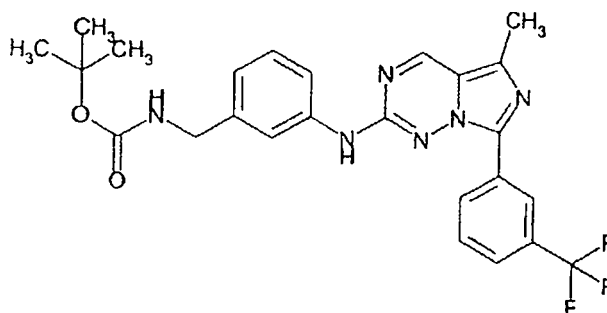
N-[3-(5-Metil-7-[3-(trifluorometil)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-il)amino)fenil]acetamida



De una manera similar a la descrita para el Ejemplo 41, 5-metil-7-[3-(trifluorometil)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina (Intermedio 45) (0,025 g, 0,09 mmol), *N*-(3-bromofenil)acetamida (0,018 g, 0,09 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,008 g, 0,01 mmol), 2-(di-*t*-butilfosfino)bifenilo (0,008 g, 0,03 mmol) y NaOtBu (0,011 g, 0,11 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) dieron *N*-[3-(5-metil-7-[3-(trifluorometil)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-il)amino)fenil]acetamida (0,011 g) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆): δ 9,94 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,71 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,83-7,72 (m, 2H), 7,59-7,54 (m, 1H), 7,28-7,20 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,04 (s, 3H). MS *m/z* 427 (M+1).

Ejemplo 48

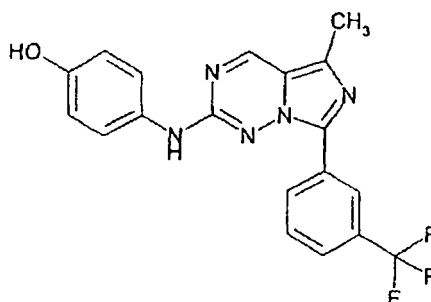
3-(5-Metil-7-[3-(trifluorometil)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-il)amino)encilcarbamato de *terc*-butilo



De una manera similar a la descrita para el Ejemplo 41, 5-metil-7-[3-(trifluorometil)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina (Intermedio 45) (0,025 g, 0,09 mmol), 3-yodobencilcarbamato de *terc*-butilo (0,028 g, 0,09 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,008 g, 0,01 mmol), 2-(di-*t*-butilfosfino)bifenilo (0,008 g, 0,03 mmol) y NaOtBu (0,011 g, 0,11 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) dieron 3-(5-metil-7-[3-(trifluorometil)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-il)amino)encilcarbamato de *terc*-butilo (0,014 g) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ¹H (CDCl₃): δ 8,82 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,66 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,79-7,73 (m, 1H), 7,70-7,60 (m, 2H), 7,42-7,28 (m, 4H), 7,18 (s a, 1H), 7,04 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,32 (s a, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,46 (s, 9H). MS *m/z* 499 (M+1).

Ejemplo 49

4-(5-Metil-7-[3-(trifluorometil)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-il)amino)fenol

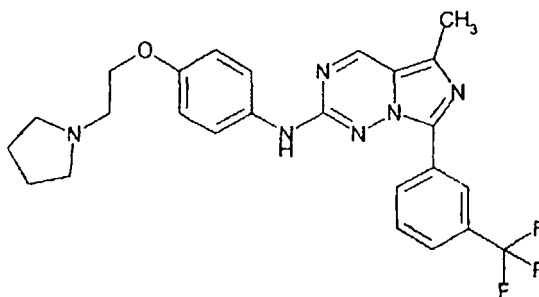


ES 2 326 808 T3

De una manera similar a la descrita para el Ejemplo 41, 5-metil-7-[3-(trifluorometil)fenil]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-amina (Intermedio 45) (0,025 g, 0,09 mmol), 4-bromofenol (0,015 g, 0,09 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,008 g, 0,01 mmol), 2-(di-*t*-butilfosfino)bifenilo (0,008 g, 0,03 mmol) y NaOtBu (0,011 g, 0,11 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) dieron 4-({5-metil-7-[3-(trifluorometil)fenil]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-il}amino)fenol (0,020 g) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ¹H (Acetona-d₆): δ 9,06 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,68 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,77-7,70 (m, 3H), 7,59 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,84 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 2,55 (s, 3H). MS m/z 386 (M+1).

Ejemplo 50

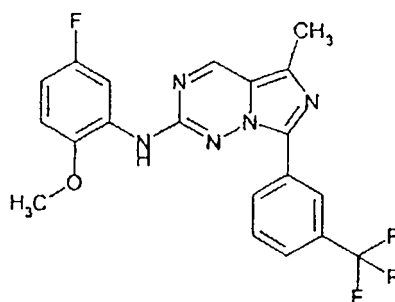
5-Metil-*N*-[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]-7-[3-(trifluorometil)fenil]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-amina



De una manera similar a la descrita para el Ejemplo 41, 5-metil-7-[3-(trifluorometil)fenil]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-amina (Intermedio 45) (0,025 g, 0,09 mmol), 1-[2-(4-bromofenoxi)etil]pirrolidina (0,016 ml, 0,09 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,008 g, 0,01 mmol), 2-(di-*t*-butilfosfino)bifenilo (0,008 g, 0,03 mmol) y NaOtBu (0,011 g, 0,11 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) dieron 5-metil-*N*-[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]-7-[3-(trifluorometil)fenil]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-amina (0,031 g) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ¹H (CD₃OD): δ 9,04 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,53 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 8,34 (s a, 2H), 7,75-7,64 (m, 4H), 7,02 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,33 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,66 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,48 (s a, 4H), 2,58 (s, 3H), 2,13 (s a, 4H). MS m/z 483 (M+1).

Ejemplo 51

N-(5-Fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-7-[3-(trifluorometil)fenil]-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-amina

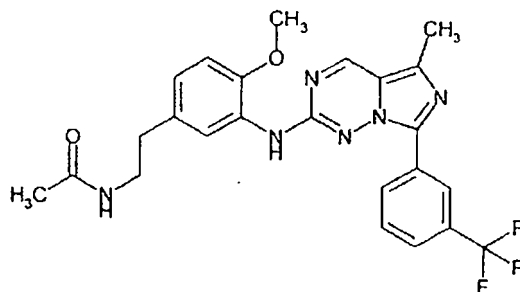


De una manera similar a la descrita para el Ejemplo 41, 5-metil-7-[3-(trifluorometil)fenil]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-amina (Intermedio 45) (0,025 g, 0,09 mmol), 2-bromo-4-fluoro-1-metoxibenceno (0,017 g, 0,09 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,008 g, 0,01 mmol), 2-(di-*t*-butilfosfino)bifenilo (0,008 g, 0,03 mmol) y NaOtBu (0,011 g, 0,11 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) dieron *N*-(5-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-7-[3-(trifluorometil)fenil]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-amina (0,011 g) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ¹H (Acetona-d₆): δ 9,17 (s, 1H), 8,83-8,79 (m, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,16 (dd, *J* = 10,9, 3,0 Hz, 1H), 7,87-7,74 (m, 3H), 7,09-7,04 (m, 1H), 6,83-6,76 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,59 (s, 3H). MS m/z 418 (M+1).

ES 2 326 808 T3

Ejemplo 52

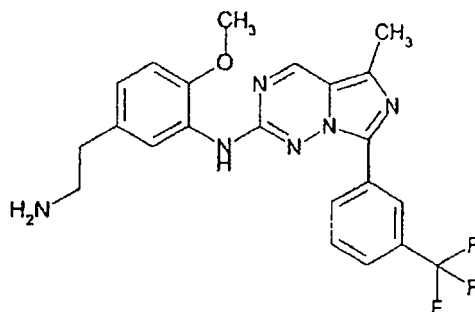
N-{2-[4-Metoxi-3-({5-metil-7-[3-(trifluorometil)fenil]-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-il)amino)fenil]etil}acetamida



De una manera similar a la descrita para el Ejemplo 41, 5-metil-7-[3-(trifluorometil)-fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina (Intermedio 45) (0,050 g, 0,17 mmol), *N*-[2-(3-bromo-4-metoxifenil)etil]acetamida (0,046 g, 0,17 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,016 g, 0,02 mmol), 2-(di-*t*-butilfosfino)bifenilo (0,015 g, 0,05 mmol) y NaO*t*Bu (0,033 g, 0,34 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) dieron *N*-{2-[4-metoxi-3-({5-metil-7-[3-(trifluorometil)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-il)amino)fenil]-etil}acetamida (0,057 g) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ¹H (CDCl₃): δ 8,85 (s, 1H), 8,80 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,73-7,63 (m, 3H), 6,88 (s, 2H), 5,83 (s, 1H), 5,39 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,50 (c, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,81 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,86 (s, 3H). MS *m/z* 485 (M+1).

Ejemplo 53

N-[5-(2-Aminoetil)-2-metoxifenil]-5-metil-7-[3-(trifluorometil)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina

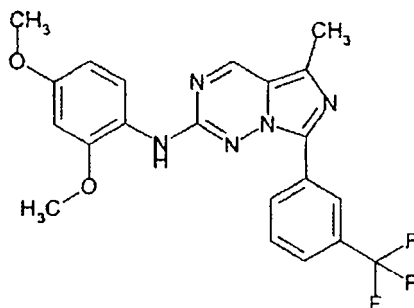


Una solución de *N*-{2-[4-metoxi-3-({5-metil-7-[3-(trifluorometil)fenil]-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-il)amino)fenil]etil}acetamida (Ejemplo 52) (0,050 g, 0,17 mmol) en HCl_(ac.) diluido (1 N, 15 ml) se calentó a reflujo durante 5 h. La neutralización con NaOH_(ac.) (1 N) y la extracción en EtOAc seguido de concentración y HPLC preparativa dieron *N*-[5-(2-aminoetil)-2-metoxifenil]-5-metil-7-[3-(trifluorometil)-fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina (0,013 g) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ¹H (Acetona-*d*₆): δ 9,17 (s, 1H), 9,08 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,33-8,30 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,97-7,90 (m, 1H), 7,80-7,77 (m, 1H), 7,02-6,95 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,48 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,95 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,60 (s, 3H). MS *m/z* 443 (M+1).

ES 2 326 808 T3

Ejemplo 54

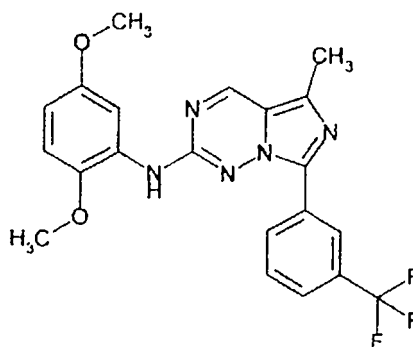
N-(2,4-Dimetoxifenil)-5-metil-7-[3-(trifluorometil)fenil]-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina



De una manera similar a la descrita para el Ejemplo 41, 5-metil-7-[3-(trifluorometil)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina (Intermedio 45) (0,025 g, 0,09 mmol), 1-bromo-2,4-dimetoxibenceno (0,019 g, 0,09 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,008 g, 0,01 mmol), 2-(di-*t*-butilfosfino)bifenilo (0,008 g, 0,03 mmol) y NaOtBu (0,011 g, 0,11 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) dieron *N*-(2,4-dimetoxifenil)-5-metil-7-[3-(trifluorometil)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina (0,018 g) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ¹H (CDCl₃): δ 8,95 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,61 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 8,25 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,72-7,59 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 6,61-6,53 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 2,62 (s, 3H). MS *m/z* 430 (M+1).

Ejemplo 55

N-(2,5-Dimetoxifenil)-5-metil-7-[3-(trifluorometil)fenil]-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina

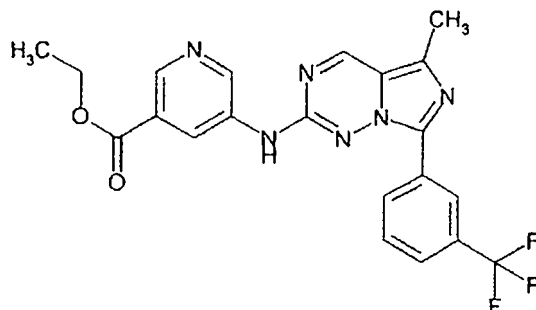


De una manera similar a la descrita para el Ejemplo 41, 5-metil-7-[3-(trifluorometil)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina (Intermedio 45) (0,025 g, 0,09 mmol), 2-bromo-1,4-dimetoxibenceno (0,019 g, 0,09 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,008 g, 0,01 mmol), 2-(di-*t*-butilfosfino)bifenilo (0,008 g, 0,03 mmol) y NaOtBu (0,011 g, 0,11 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) dieron *N*-(2,5-dimetoxifenil)-5-metil-7-[3-(trifluorometil)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina (0,020 g) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ¹H (CDCl₃): δ 8,85 (s, 1H), 8,84-8,80 (m, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,71-7,60 (m, 3H), 6,84 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,55 (dd, *J* = 8,8, 3,0 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 2,63 (s, 3H). MS *m/z* 430 (M+1).

ES 2 326 808 T3

Ejemplo 56

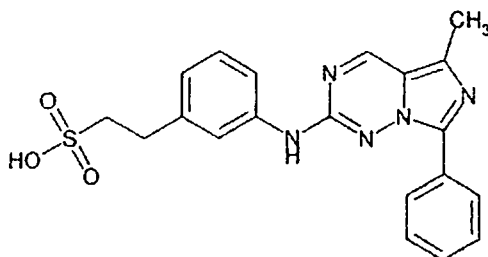
5-({Metil-7-[3-(trifluorometil)fenil]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-il]amino}nicotinato de etilo



De una manera similar a la descrita para el Ejemplo 41, 5-metil-7-[3-(trifluorometil)-fenil]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-amina (Intermedio 45) (0,025 g, 0,09 mmol), 5-bromonicotinato de etilo (0,020 g, 0,09 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,008 g, 0,01 mmol), 2-(di-*t*-butilfosfino)bifenilo (0,008 g, 0,03 mmol) y NaOtBu (0,011 g, 0,11 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) dieron 5-({5-metil-7-[3-(trifluorometil)fenil]-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-il]amino}nicotinato de etilo (0,020 g) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ¹H (Acetona-d₆): δ 9,24 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 9,08 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,96-8,92 (m, 2H), 8,85 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,91-7,86 (m, 1H), 7,83-7,74 (m, 1H), 4,41 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,33 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). MS *m/z* 443 (M+1).

Ejemplo 57

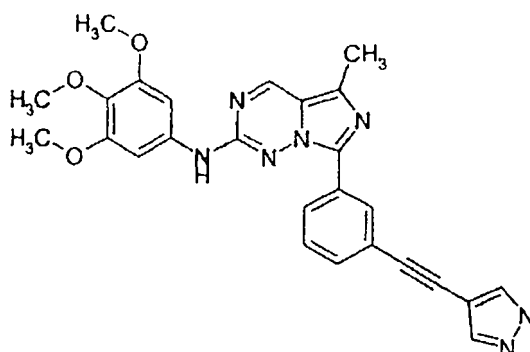
Ácido 2-{3-[(5-metil-7-fenilimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-il]amino}fenil}etanosulfónico



A una solución de clorhidrato de 5-metil-7-fenilimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-amina (28 mg, 0,107 mmol) en 1,4-dioxano (0,8 ml) se le añadieron ácido 2-(3-bromofenil)etanosulfónico (28,25 mg, 0,107 mmol), 2-(di-*t*-butilfosfino)bifenilo (9,6 mg, 0,032 mmol), *tris*(dibencilidinoacetona)-dipaladio (0) (9,8 mg, 0,011 mmol) y *t*-butóxido sódico (23,65 mg, 0,246 mmol). En un recipiente de reacción cerrado herméticamente, la mezcla se calentó con radiación de microondas a 160°C durante 13 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se le añadieron metanol (5 ml) y gel de sílice (1,0 g), seguido de evaporación de los volátiles a presión reducida. Los sólidos pre-adsorbidos se cargaron en un cartucho de carga sólido y se sometieron a elución isocrática usando acetato de etilo:hexanos (50:50) seguido de acetato de etilo:metanol (80: 20) usando un cartucho de gel de sílice Biotage (8,0 g). Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron a presión reducida, dando ácido 2-{3-[(5-metil-7-fenilimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-il]amino}fenil}-etanosulfónico (0,029 g) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 9,73 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,42 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,63 (dd, *J* = 7,70 Hz, 2H), 7,49-7,07 (m, 3H), 6,86 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 2,94-2,82 (m, 2H), 2,71-2,62 (m, 2H), 2,52 (s, 3H). MS *m/z* 410 (M+1).

Ejemplo 58

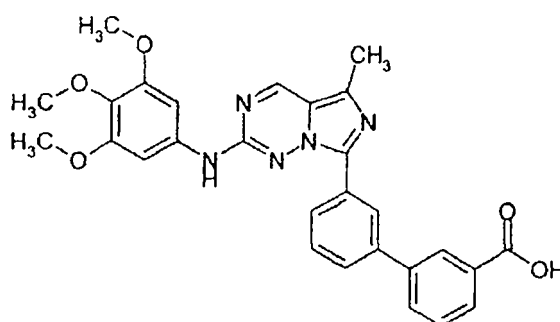
5-Metil-7-[3-(1H-pirazol-4-iletinil)fenil]-N-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-amina



A una solución de 7-(3-bromofenil)-5-metil-N-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-amina (Ejemplo 9) (27 mg, 0,05 mmol) en DMF (1,0 ml) se le añadieron 4-etinil-1H-pirazol (6,9 mg, 0,07 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio (II) (4,0 mg, 0,006 mmol), yoduro de cobre (I) (2,0 mg, 0,01 mmol) y trietil amina (0,06 ml, 0,43 mmol). En un recipiente de reacción cerrado herméticamente, la mezcla se calentó con radiación de microondas a 150°C durante 20 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se retiró a presión reducida, dando un residuo oleoso que se trató con metanol (5 ml), formando una suspensión. Los sólidos se filtraron y se lavaron con acetato de etilo (10 ml) y DMF (1 ml). El filtrado combinado se concentró a presión reducida y el aceite de color pardo resultante se disolvió en acetato de etilo (50 ml), se lavó con HCl 0,1 N (3 x 50 ml), una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 x 50 ml) y salmuera (1 x 50 ml). Se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida, dando un aceite de color pardo claro. El aceite se disolvió en acetato de etilo caliente y se añadió gel de sílice (2,0 g) seguido de evaporación de los volátiles a presión reducida. Los sólidos pre-adsorbidos se cargaron en un cartucho de carga sólido y se sometieron a elución isocrática usando acetato de etilo:hexanos (50:50) seguido de acetato de etilo:metanol (85:15) usando un cartucho de gel de sílice Biotage (8,0 g). Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron a presión reducida, dando 5-metil-7-[3-(1H-pirazol-4-iletinil)fenil]-N-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-amina (0,0053 g) en forma de un sólido de color castaño. MS m/z 482 (M+1).

Ejemplo 59

Ácido 3'-{5-metil-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-7-il}-1,1'-bifenil-3-carboxílico

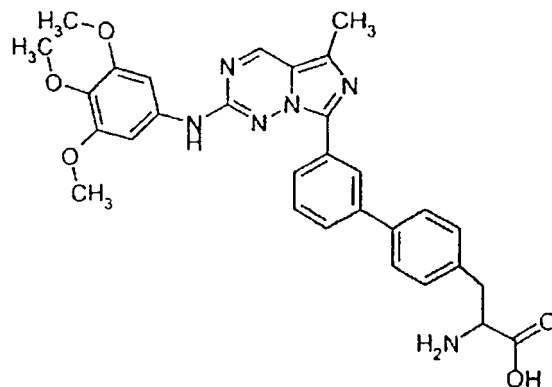


A una mezcla de 7-(3-bromofenil)-5-metil-N-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-amina (Ejemplo 9) (25 mg, 0,05 mmol), ácido 3-(dihidroxiboril)benzoico (10,6 mg, 0,06 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (3,1 mg, 0,003 mmol) y carbonato potásico (11,0 mg, 0,08 mmol) se le añadieron DME (0,9 ml) y agua destilada (0,3 ml). En un recipiente de reacción cerrado herméticamente, la mezcla se calentó con radiación de microondas a 110°C durante 20 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se retiró a presión reducida, el residuo se disolvió en diclorometano y metanol y se añadió gel de sílice (200 mg). Después de la evaporación de los volátiles a presión reducida, los sólidos pre-adsorbidos se cargaron en un cartucho de carga sólido y se sometieron a un gradiente de elución usando diclorometano:metanol (100:0) a (80:20) usando un cartucho de gel de sílice RediSep (4,2 g; ISCO). Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron a presión reducida, dando un sólido que se suspendió en diclorometano y se filtró al vacío, dando ácido 3'-{5-metil-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-7-il}-1,1'-bifenil-3-carboxílico (0,0164 g) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 9,63 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,57-8,53 (m, 2H), 8,21 (s, 1H), 7,95-7,92 (m, 2H), 7,78 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,62-7,55 (m, 2H), 7,07 (s, 2H), 3,63 (s, 6H), 3,58 (s, 3H), 2,55 (s, 3H). MS m/z 512 (M+1).

ES 2 326 808 T3

Ejemplo 60

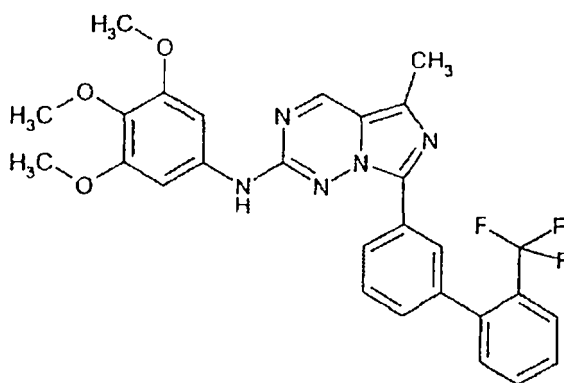
Ácido 2-amino-3-(3'-{5-metil-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-7-il}-1,1'-bifenil-4-il)propanoico



A una mezcla de 7-(3-bromofenil)-5-metil-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina (Ejemplo 9) (40 mg, 0,085 mmol), 4-(dihidroxiboril)fenilalanina (57,6 mg, 0,275 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (15,0 mg, 0,013 mmol) y carbonato potásico (52,8 mg, 0,382 mmol) se le añadieron DME (1,8 ml) y agua destilada (0,6 ml). En un recipiente de reacción cerrado herméticamente, la mezcla se calentó con radiación de microondas a 130°C durante un tiempo total de 1,5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se retiró a presión reducida, el residuo se disolvió en metanol (25 ml) y se añadió gel de sílice (1 g). Después de la evaporación de los volátiles a presión reducida, los sólidos pre-adsorbidos se cargaron en un cartucho de carga sólido y se sometieron a un gradiente de elución usando diclorometano:metanol (de 100:0 a 65:35) seguido de acetato de etilo:metanol (80:20) usando un cartucho de gel de sílice RediSep (12 g; ISCO). Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron a presión reducida, dando ácido 2-amino-3-(3'-{5-metil-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il}-1,1'-bifenil-4-il)propanoico (0,0199 g) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆): δ 9,63 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,45 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,61-7,21 (m, 5H), 7,09 (s, 2H), 3,65 (s, 6H), 3,63 (s, 3H), 3,43-3,12 (m, 1H), 2,92-2,80 (m, 2H). MS *m/z* 555 (M+1).

Ejemplo 61

5-Metil-7-[2'-(trifluorometil)-1,1'-bifenil-3-il]-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina



A una mezcla de 7-(3-bromofenil)-5-metil-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina (Ejemplo 9) (50 mg, 0,106 mmol), ácido 2-trifluorometilfenil borónico (30,3 mg, 0,159 mmol), carbonato potásico (44,1 mg, 0,318 mmol) y catalizador Combiphos POPd1 ((dihidrógeno di-*κ*-clorotetraquis(di-*tert*-butilfosfinito-*κ*P) dipaladato (2-)) (5,0 mg, 0,005 mmol) se le añadieron 1,4-dioxano (1,8 ml) y agua destilada (0,2 ml). En un recipiente de reacción cerrado herméticamente, la mezcla se calentó con radiación de microondas a 150°C durante un tiempo total de 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en diclorometano (50 ml) y se lavó con agua destilada (3 x 25 ml) y salmuera (1 x 25 ml). Se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida, dando un aceite de color dorado. El aceite se disolvió en diclorometano y se añadió gel de sílice (200 mg). Después de la evaporación de los volátiles a presión reducida, los sólidos pre-adsorbidos se cargaron en un cartucho

ES 2 326 808 T3

de carga sólido y se sometieron a un gradiente de elución usando acetato de etilo: hexanos (de 20:80 a 70:30) usando un cartucho de gel de sílice RediSep (4,2 g; ISCO). Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron a presión reducida, dando 5-metil-7-[2'-(trifluorometil)-1,1'-bifenil-3-il]-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina (0,0154 g) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆): δ 9,63 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,59 (d, *J* = 7,90 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* = 7,9, 7,1 Hz, 1H), 7,62 (dd, *J* = 7,3, 7,5 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J* = 7,7, 7,9 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,05 (s, 2H), 3,67 (s, 6H), 3,61 (s, 3H), 2,51 (s, 3H). MS *m/z* 536 (M+1).

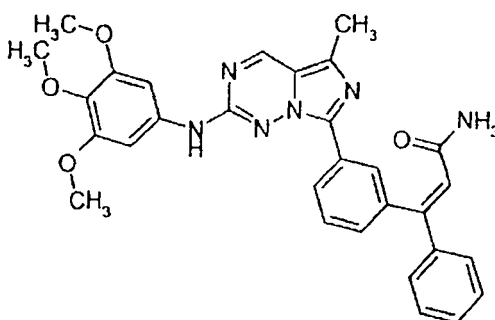
10 Ejemplo 62

(2*Z*)-3-(3-{5-Metil-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il}fenil)-3-fenilprop-2-enamida

15

20

25



A una mezcla de 7-(3-bromofenil)-5-metil-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina (Ejemplo 9) (40 mg, 0,085 mmol), (2*E*)-3-fenilprop-2-enamida (15,0 mg, 0,10 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (5,0 mg, 0,004 mmol) y carbonato potásico (17,6 mg, 0,127 mmol) se le añadió 1,4-dioxano (1,0 ml). En un recipiente de reacción cerrado herméticamente, la mezcla se calentó con radiación de microondas a 110°C durante 20 minutos. El análisis por LCMS indicó que no se había producido ninguna reacción. A la mezcla se le añadieron diisopropilamino (0,044 ml, 0,255 mmol), catalizador Combiphos POPd (Dihidrógeno diclorobis(di-*tert*-butilfosfinito-*κ*P) paladato (2-)) (5,0 mg, 0,01 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (5,0 mg, 0,015 mmol) y se calentó con radiación de microondas a 130°C durante 70 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se retiró a presión reducida, el residuo se disolvió en metanol (25 ml) y se añadió gel de sílice (200 mg). Después de la evaporación de los volátiles a presión reducida, los sólidos pre-adsorbidos se cargaron en un cartucho de carga sólido y se sometieron a un gradiente de elución usando etilacetato:metanol (de 100:0 a 80:20) usando un cartucho de gel de sílice RediSep (4,2 g; ISCO). Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron a presión reducida, dando un aceite de color dorado. Se añadió éter dietílico (15 ml) para producir la precipitación y se filtró al vacío, dando (2*Z*)-3-(3-{5-metil-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il}fenil)-3-fenilprop-2-enamida (0,009 g) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ¹H (CDCl₃): δ 8,80 (s, 1H), 8,48-8,46 (m, 1H), 7,40-7,28 (m, 7H), 7,17-7,15 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,89-6,86 (m, 2H), 6,44 (m, 1H), 5,34 (s, 2H), 3,83-3,79 (m, 9H), 2,60-2,57 (m, 3H). MS *m/z* 537 (M+1).

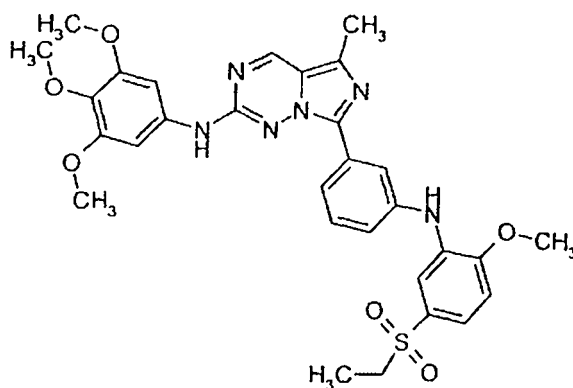
Ejemplo 63

50 7-(3-{[5-(*E*tilsulfonyl)-2-metoxifenil]amino}fenil)-5-metil-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina

55

60

65

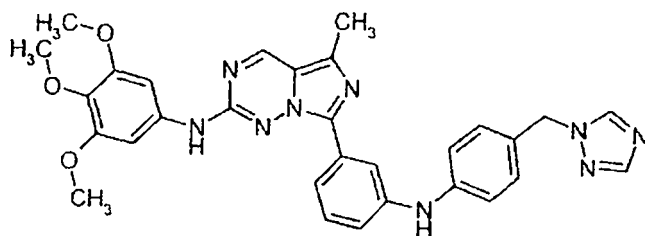


ES 2 326 808 T3

A una mezcla de 7-(3-bromofenil)-5-metil-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina (Ejemplo 9) (49,1 mg, 0,104 mmol), 5-(etilsulfonil)-2-metoxianilina (22,5 mg, 0,104 mmol), 2-(di-*t*-butilfosfino)bifenilo (16,3 mg, 0,054 mmol), *tris*(dibencilidinoacetona)dipaladio (0) (16,6 mg, 0,018 mmol) y *t*-butóxido sódico (26,0 mg, 0,28 mmol) se le añadió 1,4-dioxano (1,0 ml). En un recipiente de reacción cerrado herméticamente, la mezcla se calentó con radiación de microondas a 130°C durante 50 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se diluyó en diclorometano. Se filtró y se añadió gel de sílice (500 mg) para la filtración seguido de evaporación de los volátiles a presión reducida. Los sólidos pre-adsorbidos se cargaron en un cartucho de carga sólido y se sometieron a un gradiente de elución usando acetato de etilo:hexanos (25:75) a acetato de etilo:hexanos (95:5) usando un cartucho de gel de sílice RediSep (4,2 g; ISCO). Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron a presión reducida, dando 7-(3-([5-(etil-sulfonil)-2-metoxifenil]amino)fenil)-5-metil-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina (0,0195 g) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ¹H (CDCl₃): δ 8,82 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,17 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,42-7,19 (m, 4H), 6,97 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,88 (s, 2H), 6,45 (s, 1H) 4,00 (s, 3H) 3,84 (s, 9H), 3,06 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,25 (m, 3H). MS *m/z* 605 (M+1).

Ejemplo 64

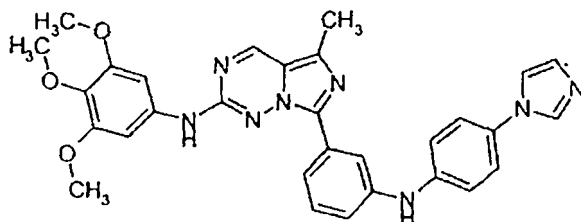
5-Metil-7-(3-([4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilmetil)fenil]mino)-fenil)-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina



De una manera similar a la descrita en el Ejemplo 63, una mezcla de 7-(3-bromofenil)-5-metil-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina (Ejemplo 9) (40 mg, 0,085 mmol), 4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilmetil)anilina (14,8 mg, 0,085 mmol), 2-(di-*t*-butilfosfino)bifenilo (15,2 mg, 0,051 mmol), *tris*(dibencilidinoacetona)-dipaladio (0) (15,6 mg, 0,017 mmol) y *t*-butóxido sódico (13,1 mg, 0,136 mmol) en 1,4-dioxano (1,5 ml) dieron 5-metil-7-(3-([4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilmetil)fenil]amino)fenil)-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina (0,0147 g) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ¹H (CDCl₃): δ 8,79 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,05-8,03 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,36-7,33 (m, 1H), 7,23-7,09 (m, 5H), 6,99 (s, 1H), 6,93 (s, 2H), 6,15 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,82 (s, 9H), 2,59 (s, 3H). MS *m/z* 564 (M+1).

Ejemplo 65

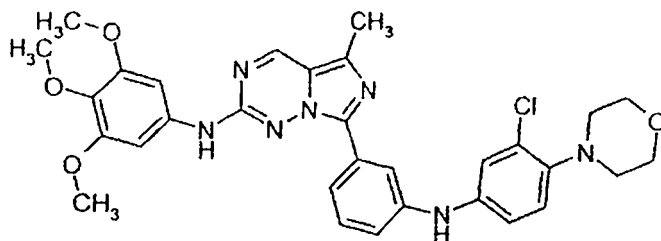
7-(3-([4-(1*H*-imidazol-1-il)fenil]amino)fenil)-5-metil-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina



De una manera similar a la descrita en el Ejemplo 63, una mezcla de 7-(3-bromofenil)-5-metil-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina (Ejemplo 9) (40 mg, 0,085 mmol), 4-(1*H*-imidazol-1-il)anilina (13,5 mg, 0,085 mmol), 2-(di-*t*-butilfosfino)bifenilo (15,2 mg, 0,051 mmol), *tris*(dibencilidinoacetona)-dipaladio (0) (15,6 mg, 0,017 mmol) y *t*-butóxido sódico (13,1 mg, 0,136 mmol) en 1,4-dioxano (1,5 ml) dieron 7-(3-([4-(1*H*-imidazol-1-il)fenil]amino)fenil)-5-metil-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina (0,0126 g) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ¹H (CDCl₃): δ 8,80 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,40-7,35 (m, 1H), 7,26-7,19 (m, 7H), 6,97-6,93 (s, 3H), 6,21 (s, 1H), 3,82 (s, 9H), 2,60 (s, 3H) MS *m/z* 549 (M+1).

Ejemplo 66

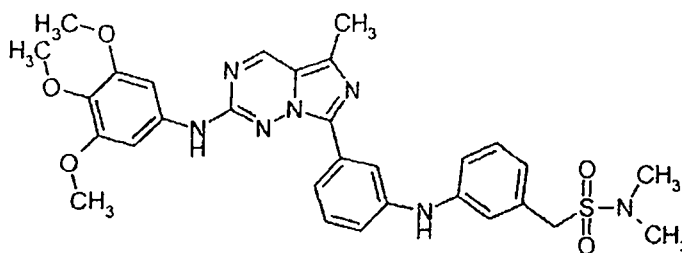
7-{3-[(3-Cloro-4-morfolin-4-ilfenil)amino]fenil}-5-metil-N-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-amina



A una mezcla de 7-(3-bromofenil)-5-metil-N-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-amina (Ejemplo 9) (40 mg, 0,085 mmol), 3-cloro-4-morfolin-4-ilanilina (21,7 mg, 0,102 mmol), (S)-(-)-2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo ((S)-BINAP) (15,9 mg, 0,026 mmol), *tris*(dibencilidinoacetona)dipaladio (0) (7,8 mg, 0,008 mmol) y t-butóxido sódico (11,4 mg, 0,12 mmol) se le añadió 1,4-dioxano (1,5 ml). En un recipiente de reacción cerrado herméticamente y la mezcla se calentó con radiación de microondas a 130°C durante 30 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se diluyó en DMSO (1,0 ml). Se filtró, se inyectó (2 x 0,5 ml) en una LC prep. de fase inversa Agilent y se sometió a un gradiente de elución usando acetonitrilo (ácido fórmico al 0,1%):agua (ácido fórmico al 0,1%) (de 10:90 a 90:10). Las fracciones apropiadas se combinaron y el disolvente se retiró a presión reducida. Se añadieron metanol, diclorometano y gel de sílice (100 mg) seguido de evaporación de los volátiles a presión reducida. Los sólidos pre-adsorbidos se cargaron en un cartucho de carga sólido y se sometieron a un gradiente de elución usando acetato de etilo:hexano (30:70) a acetato de etilo:hexano (90:10) usando un cartucho de gel de sílice RediSep (4,2 g; ISCO). Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron a presión reducida, dando 7-{3-[(3-cloro-4-morfolin-4-ilfenil)amino]fenil}-5-metil-N-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-amina (0,020 g) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ¹H (CDCl₃): δ 8,79 (s, 1H), 8,09 (dd, J = 2,0, 1,9 Hz, 1H), 8,01-7,98 (m, 1H), 7,33 (dd, J = 8,0, 7,9 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,15 (ddd, J = 8,2, 2,3, 0,9 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 6,95-6,93 (m, 3H), 6,90 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 3,88-3,86 (m, 4H), 3,84 (s, 9H), 3,01-2,98 (m, 4H) 2,60 (s, 3H). MS m/z 602 (M+1).

Ejemplo 67

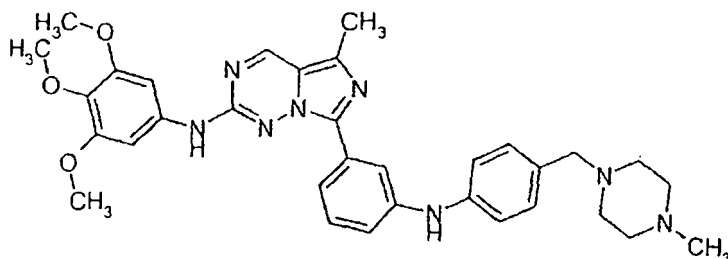
N,N-Dimetil-1-{3-[(3-{5-metil-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-7-il}fenil)amino]fenil}metanosulfonamida



De una manera similar a la descrita en el Ejemplo 66, se calentaron 7-(3-bromofenil)-5-metil-N-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-amina (Ejemplo 9) (40 mg, 0,085 mmol), 1-(3-aminofenil)-*N,N*-dimetilmetanosulfonamida (21,9 mg, 0,102 mmol), (S)-(-)-2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo ((S)-BINAP) (15,9 mg, 0,026 mmol), *tris*(dibencilidinoacetona)dipaladio (0) (7,8 mg, 0,008 mmol) y t-butóxido sódico (11,4 mg, 0,12 mmol) en 1,4-dioxano (1,5 ml) con radiación con microondas a 140°C durante 60 minutos en un recipiente de reacción cerrado herméticamente, dando *N,N*-dimetil-1-{3-[(3-{5-metil-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-7-il}fenil)amino]fenil}metanosulfonamida (0,0125 g) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 8,80 (s, 1H), 8,15 (dd, J = 1,8, 1,8 Hz, 1H), 8,06-8,04 (m, 1H), 7,36 (dd, J = 8,0, 7,9 Hz, 1H), 7,25-7,22 (m, 2H), 7,16 (dd, J = 1,9, 1,8, 1H), 7,10 (ddd, J = 8,1, 2,4, 0,9 Hz, 1H), 6,93-6,91 (m, 4H), 6,10 (s, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,84-3,83 (m, 9H) 2,76 (s, 6H), 2,60 (s, 3H). MS m/z 605 (M+1).

Ejemplo 68

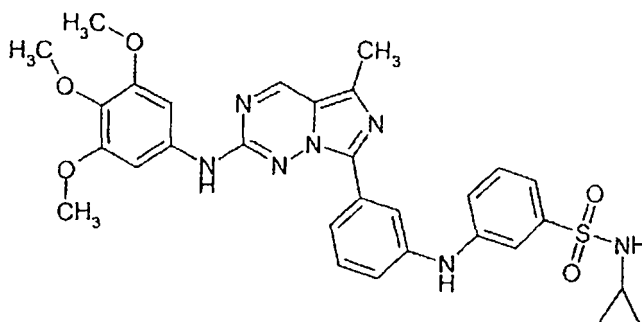
5-*Metil-7-[3-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-amino)fenil]-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina*



A una mezcla de 7-(3-bromofenil)-5-metil-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina (Ejemplo 9) (40 mg, 0,085 mmol), 4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]anilina (20,9 mg, 0,102 mmol), (*S*)-(-)-2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo ((*S*)-BINAP) (15,9 mg, 0,026 mmol), *tris*(dibencilidinoacetona)dipaladio (0) (7,8 mg, 0,008 mmol) y *t*-butóxido sódico (11,4 mg, 0,12 mmol) se le añadió 1,4-dioxano (1,5 ml). En un recipiente de reacción cerrado herméticamente, la mezcla se calentó con radiación de microondas a 140°C durante 60 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con metanol (5 ml) y acetato de etilo (5 ml) seguido de filtración sobre celite. El disolvente se retiró a presión reducida y se el residuo de color pardo se diluyó en DMSO (1,0 ml). Se inyectó (2 x 0,5 ml) en una LC prep. de fase inversa Agilent y se sometió a un gradiente de elución usando acetonitrilo (ácido fórmico al 0,1%):agua (ácido fórmico al 0,1%) (de 10:90 a 90:10). Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron a presión reducida, dando 5-metil-7-[3-({4-[(4-metil-piperazin-1-il)metil]fenil}amino)fenil]-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina (0,021 g) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ¹H (CDCl₃): δ 8,78 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,09 (dd, *J* = 1,9, 1,8 Hz, 1H), 8,0-7,98 (m, 1H), 7,33 (dd, *J* = 7,9, 7,8 Hz, 1H), 7,19 (ddd, *J* = 7,9, 2,2, 0,8 Hz, 1H), 7,16-7,14 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 7,07-7,05 (m, 2H), 6,94(m, 2H), 3,82 (s, 9H), 3,53 (s, 2H), 2,90-2,54 (m, 14H). MS *m/z* 595 (M+1).

Ejemplo 69

N-Ciclopropil-3-[3-[5-metil-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il]fenil]amino]bencenosulfonamida



A una mezcla de 7-(3-bromofenil)-5-metil-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina (Ejemplo 9) (20 mg, 0,042 mmol), 3-amino-*N*-ciclopropil-bencenosulfonamida (10,8 mg, 0,051 mmol), (*S*)-(-)-2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo ((*S*)-BINAP) (15,9 mg, 0,026 mmol), *tris*(dibencilidinoacetona)dipaladio (0) (7,8 mg, 0,008 mmol) y *t*-butóxido sódico (13,8 mg, 0,144 mmol) se le añadió 1,4-dioxano (1,5 ml). En un recipiente de reacción cerrado herméticamente, la mezcla se calentó con radiación de microondas a 140°C durante 60 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con metanol (5 ml) y acetato de etilo (5 ml) seguido de filtración sobre celite. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo de color pardo se diluyó en DMSO (1,0 ml). Se inyectó (2 x 0,5 ml) en una LC prep. de fase inversa Agilent y se sometió a un gradiente de elución usando acetonitrilo (ácido fórmico al 0,1%):agua (ácido fórmico al 0,1%) (de 10:90 a 90:10). Las fracciones apropiadas se combinaron y el disolvente se retiró a presión reducida. El sólido material se disolvió en metanol y diclorometano y se añadió gel de sílice (100 mg). Después de la evaporación de los volátiles a presión reducida, los sólidos pre-adsorbidos se cargaron en un cartucho de carga sólido y se sometieron a un gradiente de elución usando acetato de etilo: hexanos (de 30:70 a 90:10) usando un cartucho de gel de sílice RediSep (4,2 g; ISCO). Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron a presión reducida, dando un material sólido que se disolvió de nuevo en diclorometano y se adsorbió

ES 2 326 808 T3

sobre una placa prep. de gel de sílice prep. (20 cm x 20 cm, 1000 μ m). Se eluyó con acetato de etilo:hexanos (70:30), se retiró la sílice de la placa y se lavó con acetato de etilo/metanol/diclorometano (25 ml). El disolvente se retiró a presión reducida, dando *N*-ciclopropil-3-[(3-{5-metil-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)-amino]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il}fenil)amino]bencenosulfonamida (0,0076 g) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ^1H (CD_3OD) δ 9,01 (s, 1H), 8,09 (dd, $J = 2,0, 1,6$ Hz, 1H), 7,85-7,82 (m, 1H), 7,60-7,59 (m, 1H), 7,4 (dd, $J = 7,9, 8,0$ Hz, 1H), 7,33-7,29 (m, 2H), 7,28-7,25 (m, 1H), 7,21 (ddd, $J = 8,2, 2,4, 1,1$ Hz, 1H), 7,03 (s, 2H), 3,74 (s, 6H), 3,69 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,15-2,10 (m, 1H), 0,49-0,45 (m, 4H). MS m/z 602 (M+1).

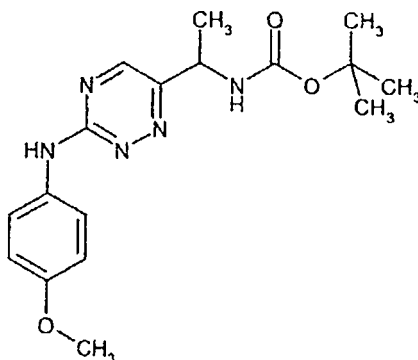
10 Intermedio 46

[1-(3-{[4-(Metiloxi)fenil]amino}-1,2,4-triazin-6-il)etil]carbamato de 1,1-dimetiletilo

15

20

25



A una solución agitada de *tert*-butilo 1-[3-(metilsulfonyl)-1,2,4-triazin-6-il]etilcarbamato (Intermedio 7) (4,11 g, 13,59 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se le añadieron *p*-anisidina (2,00 g, 16,24 mmol) y ácido 4-toluenosulfónico monohidrato (100 mg, 0,53 mmol). Después, la mezcla se calentó a reflujo durante una noche y después se concentró al vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo y una solución saturada de bicarbonato sódico y las fases se separaron. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró, se redujo y después se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo del 30 al 50% en petróleo, proporcionando [1-(3-{[4-(metiloxi)fenil]amino}-1,2,4-triazin-6-il)etil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (3,00 g) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ^1H (CDCl_3): δ 8,25 (s, 1H), 7,51 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,20 (s, 1H), 6,92 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 5,36 (m, 1H), 4,94 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 1,55 (d, $J = 2,5$ Hz, 3H), 1,43 (s, 9H).

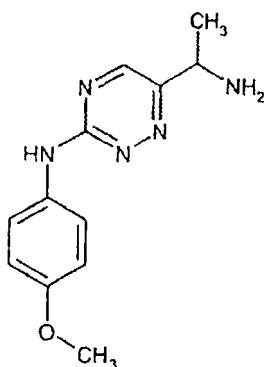
40 Intermedio 47

6-(1-Aminoetil)-*N*-[4-(metiloxi)fenil]-1,2,4-triazin-3-amina

45

50

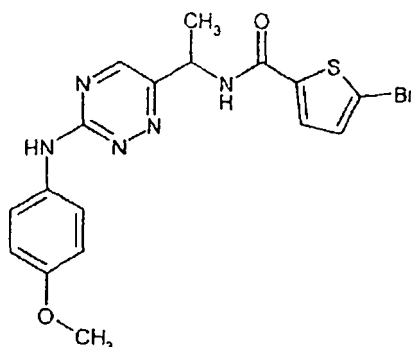
55



Una solución agitada de [1-(3-{[4-(metiloxi)fenil]amino}-1,2,4-triazin-6-il)etil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (Intermedio 46) (3,00 g, 8,69 mmol) en etanol saturado con cloruro de hidrógeno (30 ml) se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se redujo al vacío, se repartió entre acetato de etilo y una solución saturada de bicarbonato sódico y la mezcla se filtró, dando un residuo sólido. La fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (5 x) y las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se redujeron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 50% en petróleo, proporcionando un sólido que se combinó con el sólido inicial, dando 6-(1-aminoetil)-*N*-[4-(metiloxi)fenil]-1,2,4-triazin-3-amina (1,70 g) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ^1H (CDCl_3): δ 8,35 (s, 1H), 7,53 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,34 (s, 1H), 6,92 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 4,33 (c, $J = 6,7$ Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 1,51 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

Intermedio 48

5-Bromo-N-[1-(3-[4-(metiloxi)fenil]amino)-1,2,4-triazin-6-il)etil]-2-tiofenocarboxamida



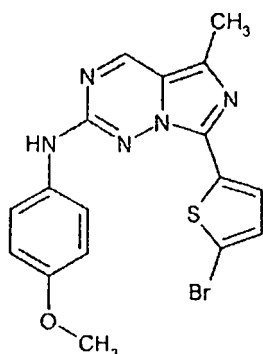
A una solución agitada de 6-(1-aminoetil)-N-[4-(metiloxi)fenil]-1,2,4-triazin-3-amina (Intermedio 47) (100 mg, 0,41 mmol), ácido 5-bromotiofeno-2-carboxílico (93 mg, 0,45 mmol) y hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (186 mg, 0,49 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) se le añadió trietil-amina (0,170 ml, 1,22 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente, en atmósfera de nitrógeno, durante 2 h y 50 min. Después, la mezcla se redujo al vacío y el residuo se purificó por SPE (Si, cartucho de 10 g) eluyendo con hexano/acetato de etilo (de 10:1 a 0:1) y después con metanol. Las fracciones apropiadas que contenían el producto se combinaron y después se purificaron adicionalmente por SPE (SCX, cartucho de 5 g) eluyendo con metanol y después con amoníaco en metanol (de 0,5 N a 2,0 N), proporcionando 5-bromo-N-[1-(3-[4-(metiloxi)fenil]amino)-1,2,4-triazin-6-il)etil]-2-tiofenocarboxamida (109 mg) en forma de un sólido de color amarillo. MS m/z 434/436 (M+1).

Procedimiento de Ciclación 1

De forma similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, a una solución de amida (1 equiv.) en 1,2-dicloroetano (0,03-0,07 M) se le añadió oxiclورو de fósforo (8 equiv.) y la mezcla se calentó a reflujo (temperatura del baño de aceite de 95 a 100°C) en una atmósfera inerte hasta que se completó (2-28 h). Si era apropiado, se añadió más cantidad de oxiclورو de fósforo (5 equiv.) para completar la reacción. Después, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se añadió cuidadosamente a una mezcla agitada rápidamente de hielo y amoníaco (0,88) y la agitación se continuó durante 0,5 a 1 h. La mezcla resultante se diluyó con agua y se extrajo tres veces con diclorometano o acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se redujeron. Después, el producto en bruto se purificó, cuando era apropiado, por SPE (Si, eluyendo con una mezcla apropiada de hexano/acetato de etilo) y después por autoprep. dirigida a masas o por trituración en éter dietílico o por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla apropiada de acetato de etilo/petróleo o diclorometano/metanol.

Ejemplo 70

7-(5-Bromo-2-tienil)-5-metil-N-[4-(metiloxi)fenil]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-amina

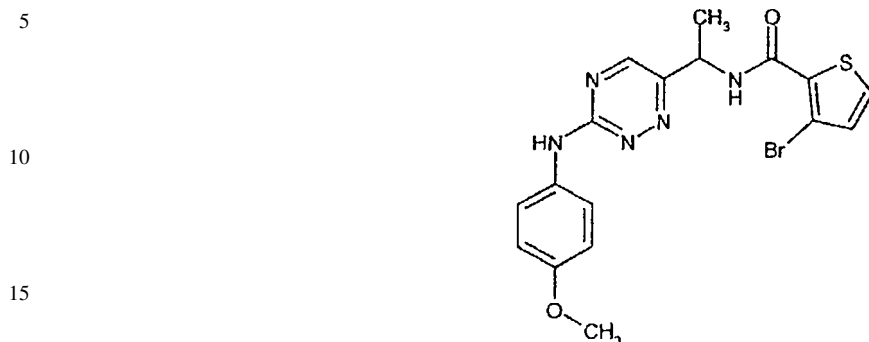


Aplicando el Procedimiento de Ciclación 1, usando 5-bromo-N-[1-(3-[4-(metiloxi)fenil]amino)-1,2,4-triazin-6-il)etil]-2-tiofenocarboxamida (Intermedio 48) (106 mg, 0,24 mmol), 1,2-dicloroetano (5 ml) y oxiclورو de fósforo (0,182 ml, 1,95 mmol), se proporcionó 7-(5-bromo-2-tienil)-5-metil-N-[4-(metiloxi)fenil]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-amina (24 mg) en forma de un sólido de color amarillo. MS m/z 416/418 (M+1).

ES 2 326 808 T3

Intermedio 49

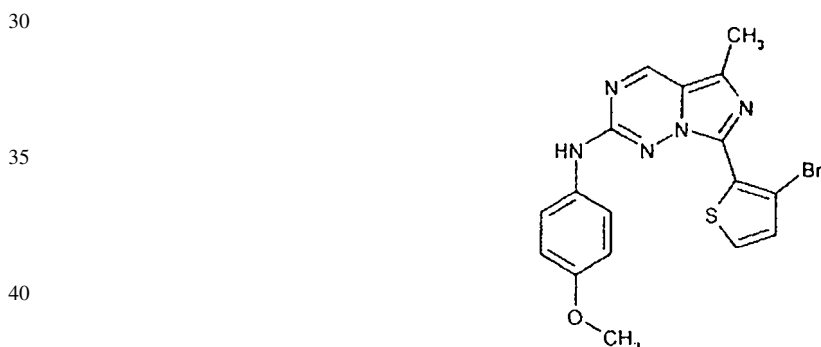
3-Bromo-N-[1-(3-{[4-(metiloxi)fenil]amino}-1,2,4-triazin-6-il)etil]-2-tiofenocarboxamida



20 De una manera similar a la descrita para el Intermedio 48, usando 6-(1-aminoetil)-*N*-[4-(metiloxi)fenil]-1,2,4-triazin-3-amina (Intermedio 47) (100 mg, 0,41 mmol) y ácido 3-bromotiofeno-2-carboxílico (93 mg, 0,45 mmol), con la excepción de que la reacción se agitó durante 6,5 h y se omitió la purificación usando SPE de sílice, se dio 3-bromo-*N*-[1-(3-{[4-(metiloxi)fenil]amino}-1,2,4-triazin-6-il)etil]-2-tiofenocarboxamida (162 mg) en forma de un sólido de color amarillo. MS *m/z* 434/436 (M+1).

25 Ejemplo 71

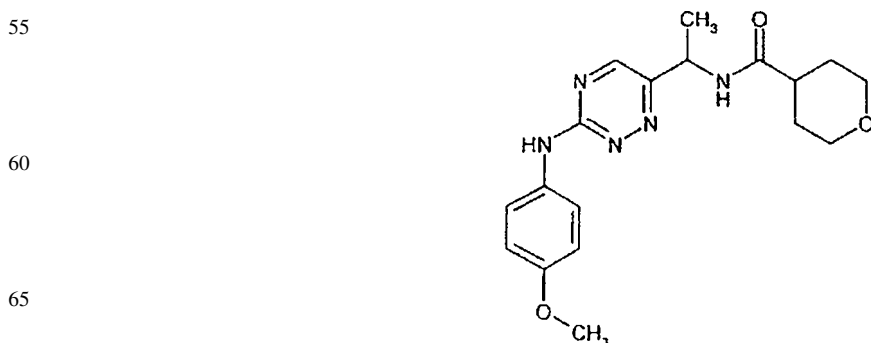
*7-(3-Bromo-2-tienil)-5-metil-N-[4-(metiloxi)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina*



45 Aplicando el Procedimiento de Ciclación 1, usando 3-bromo-*N*-[1-(3-{[4-(metiloxi)fenil]amino}-1,2,4-triazin-6-il)etil]-2-tiofenocarboxamida (Intermedio 49) (159 mg, 0,37 mmol), 1,2-dicloroetano (7,3 ml) y oxiclورو de fósforo (0,273 ml, 2,93 mmol), se proporcionó 7-(3-bromo-2-tienil)-5-metil-*N*-[4-(metiloxi)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina (35 mg) en forma de un sólido de color amarillo. MS *m/z* 416/418 (M+1).

50 Intermedio 50

N-[1-(3-{[4-(Metiloxi)fenil]amino}-1,2,4-triazin-6-il)etil]tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxamida

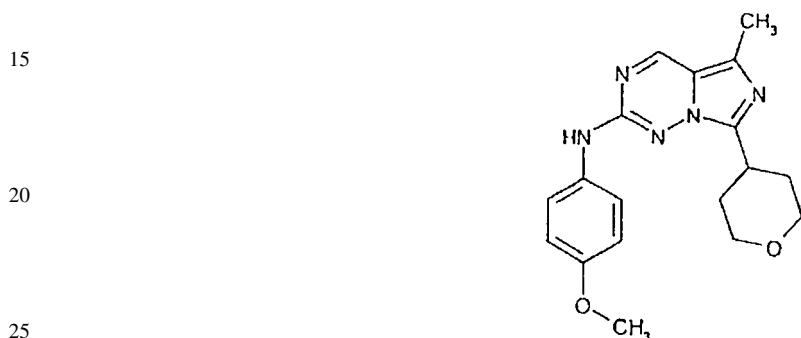


ES 2 326 808 T3

De una manera similar a la descrita para el Intermedio 49, usando 6-(1-aminoetil)-*N*-[4-(metiloxi)fenil]-1,2,4-triazin-3-amina (Intermedio 47) (100 mg, 0,41 mmol) y ácido tetrahidropiran-4-il-carboxílico (58 mg, 0,45 mmol), con la excepción de que la reacción se agitó durante 16,5 h y se usó un cartucho SCX de 10 g, se dio *N*-[1-(3-{[4-(metiloxi)fenil]amino}-1,2,4-triazin-6-il)etil]tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida (81 mg) en forma de un sólido de color amarillo. MS *m/z* 358 (M+1).

Ejemplo 72

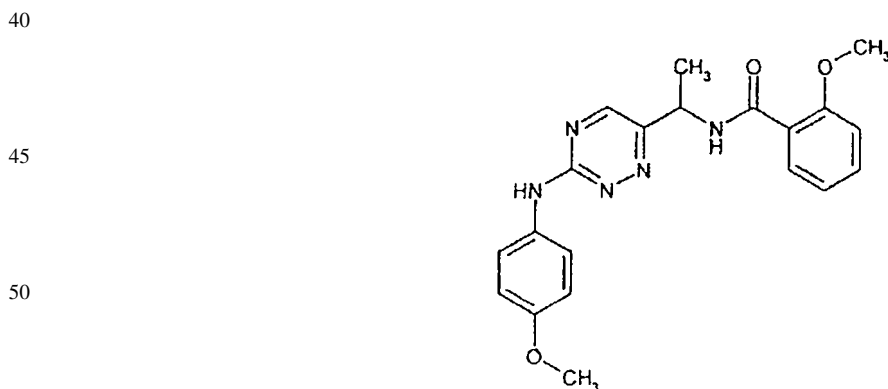
10 *5-Metil-N*-[4-(metiloxi)fenil]-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina



30 Aplicando el Procedimiento de Ciclación 1, usando *N*-[1-(3-{[4-(metiloxi)fenil]amino}-1,2,4-triazin-6-il)etil]tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida (Intermedio 50) (81 mg, 0,23 mmol), 1,2-dicloroetano (4,5 ml) y oxiclورو de fósforo (0,169 ml, 1,81 mmol), se proporcionó 5-metil-*N*-[4-(metiloxi)fenil]-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina (35 mg) en forma de un sólido de color amarillo. MS *m/z* 340 (M+1).

35 Intermedio 51

2-(Metiloxi)-N-[1-(3-{[4-(metiloxi)fenil]amino}-1,2,4-triazin-6-il)etil]benzamida



De una manera similar a la descrita para el Intermedio 50, usando 6-(1-aminoetil)-*N*-[4-(metiloxi)fenil]-1,2,4-triazin-3-amina (Intermedio 47) (100 mg, 0,41 mmol) y ácido 2-metoxibenzoico (68 mg, 0,45 mmol), se dio 2-(metiloxi)-*N*-[1-(3-{[4-(metiloxi)fenil]amino}-1,2,4-triazin-6-il)etil]benzamida (145 mg) en forma de un sólido de color amarillo. MS *m/z* 380 (M+1).

65

ES 2 326 808 T3

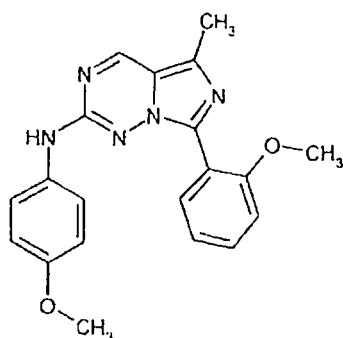
Ejemplo 73

5-Metil-7-[2-(metiloxi)fenil]-N-[4-(metiloxi)fenil]-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-amina

5

10

15



20 Aplicando el Procedimiento de Ciclación 1, 2-(metiloxi)-N-[1-(3-{[4-(metiloxi)fenil]amino}-1,2,4-triazin-6-il)etil]benzamida (Intermedio 51) (145 mg, 0,38 mmol), 1,2-dicloroetano (4,5 ml) y oxocloruro de fósforo (0,285 + 0,178 ml, 4,97 mmol) proporcionaron 5-metil-7-[2-(metiloxi)fenil]-N-[4-(metiloxi)fenil]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-amina (21 mg) en forma de un sólido de color amarillo. MS m/z 362 (M+1).

25

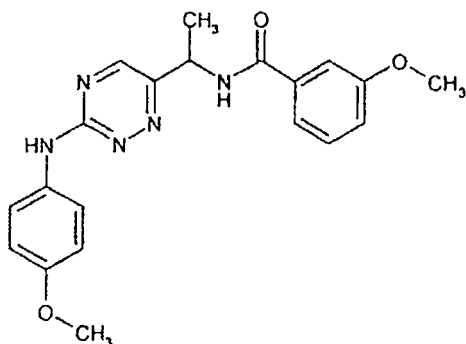
Intermedio 52

3-(Metiloxi)-N-[1-(3-{[4-(metiloxi)fenil]amino}-1,2,4-triazin-6-il)etil]benzamida

30

35

40



45 De una manera similar a la descrita para el Intermedio 50, usando 6-(1-aminoetil)-N-[4-(metiloxi)fenil]-1,2,4-triazin-3-amina (Intermedio 47) (100 mg, 0,41 mmol) y ácido 3-metoxibenzoico (68 mg, 0,45 mmol) se dio 3-(metiloxi)-N-[1-(3-{[4-(metiloxi)fenil]amino}-1,2,4-triazin-6-il)etil]benzamida (41 mg) en forma de un sólido de color amarillo. MS m/z 380 (M+1).

50

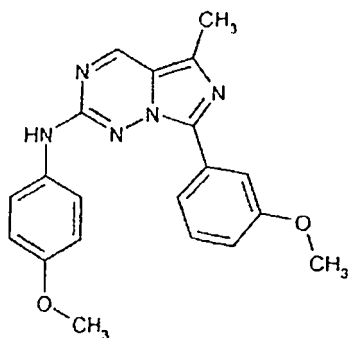
Ejemplo 74

5-Metil-7-[3-(metiloxi)fenil]-N-[4-(metiloxi)fenil]-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-amina

55

60

65



ES 2 326 808 T3

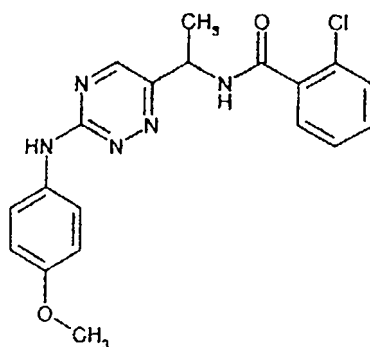
Aplicando el Procedimiento de Ciclación 1, 3-(metiloxi)-*N*-[1-(3-{[4-(metiloxi)fenil]amino}-1,2,4-triazin-6-il)etil]benzamida (Intermedio 52) (41 mg, 0,11 mmol), 1,2-dicloroetano (2,2 ml) y oxicloruro de fósforo (0,081 ml, 0,87 mmol) proporcionaron 5-metil-7-[3-(metiloxi)fenil]-*N*-[4-(metiloxi)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina (12 mg) en forma de un sólido de color amarillo. MS *m/z* 362 (M+1).

5

Intermedio 53

2-Cloro-*N*-[1-(3-{[4-(metiloxi)fenil]amino}-1,2,4-triazin-6-il)etil]benzamida

10



15

20

25

De una manera similar a la descrita para el Intermedio 50, usando 6-(1-aminoetil)-*N*-[4-(metiloxi)fenil]-1,2,4-triazin-3-amina (Intermedio 47) (100 mg, 0,41 mmol) y ácido 2-clorobenzoico (70 mg, 0,45 mmol), se dio 2-cloro-*N*-[1-(3-{[4-(metiloxi)fenil]amino}-1,2,4-triazin-6-il)etil]benzamida (127 mg) en forma de un sólido de color amarillo. MS *m/z* 384 (M+1).

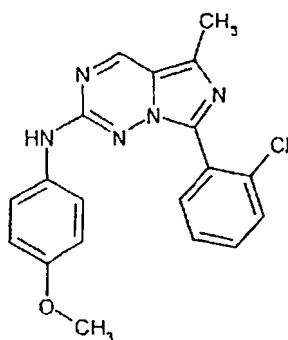
30

Ejemplo 75

35

7-(2-Clorofenil)-5-metil-*N*-[4-(metiloxi)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina

40



45

50

Aplicando el Procedimiento de Ciclación 1, 2-cloro-*N*-[1-(3-{[4-(metiloxi)fenil]amino}-1,2,4-triazin-6-il)etil]benzamida (Intermedio 53) (127 mg, 0,33 mmol), 1,2-dicloroetano (6,6 ml) y oxicloruro de fósforo (0,250 + 0,154 ml, 4,33 mmol) proporcionaron 7-(2-clorofenil)-5-metil-*N*-[4-(metiloxi)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina (39 mg) en forma de un sólido de color amarillo. MS *m/z* 366 (M+1).

55

60

65

ES 2 326 808 T3

Intermedio 54

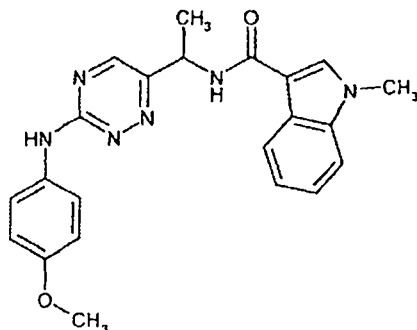
1-Metil-N-[1-(3-{[4-(metiloxi)fenil]amino}-1,2,4-triazin-6-il)etil]-1H-indolo-3-carboxamida

5

10

15

20



25

De una manera similar a la descrita para el Intermedio 50, usando 6-(1-aminoetil)-*N*-[4-(metiloxi)fenil]-1,2,4-triazin-3-amina (Intermedio 47) (100 mg, 0,41 mmol) y ácido 1-metil-1H-indolo-3-carboxílico (79 mg, 0,45 mmol), se dio 1-metil-*N*-[1-(3-{[4-(metiloxi)fenil]amino}-1,2,4-triazin-6-il)etil]-1H-indolo-3-carboxamida (107 mg) en forma de un sólido de color amarillo. MS m/z 403 (M+1).

Procedimiento de Ciclación 2

30

35

De forma similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 9, a una solución de amida (1 equiv.) en piridina (0,01-0,1 M) se le añadió 1,2,4-triazol (3 equiv.) seguido de oxiclورو de fósforo (1,5 equiv.) y la mezcla se agitó en una atmósfera inerte a temperatura ambiente hasta que se completó (19-25 h). Si era apropiado, se añadió más cantidad de oxiclورو de fósforo (0,5-1,5 equiv.) para completar la reacción. Después, la mezcla se añadió cuidadosamente a una mezcla agitada rápidamente de hielo y amoniaco (0,88) y la agitación se continuó durante 0,5-2 h. La mezcla resultante se diluyó con agua, se extrajo con diclorometano (3 x) o acetato de etilo (3 x) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Después, el producto en bruto se purificó, si era apropiado por trituración con metanol, por autoprep. dirigida a masas o por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla apropiada de acetato de etilo/hexano.

40

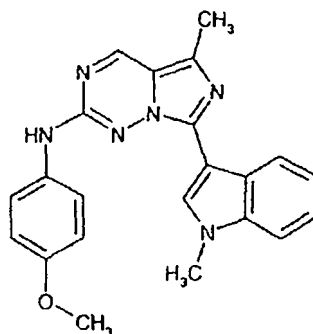
Ejemplo 76

*5-Metil-7-(1-metil-1H-indol-3-il)-N-[4-(metiloxi)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina*

45

50

55



60

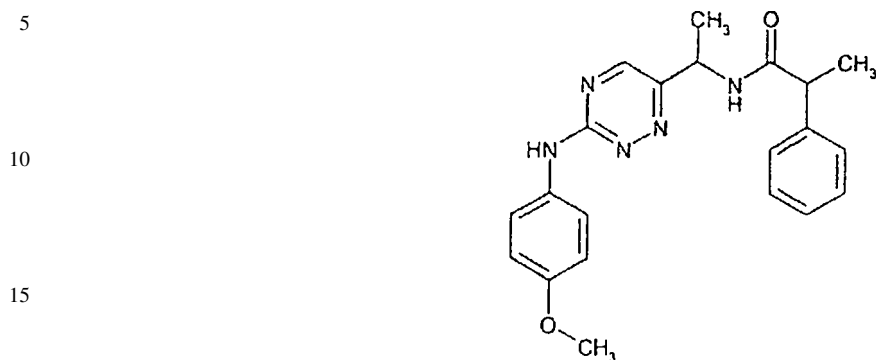
Aplicando el Procedimiento de Ciclación 2, usando 1-metil-*N*-[1-(3-{[4-(metiloxi)fenil]amino}-1,2,4-triazin-6-il)etil]-1H-indolo-3-carboxamida (Intermedio 54) (107 mg, 0,26 mmol), piridina (2,65 ml), 1,2,4-triazol (55 mg, 0,80 mmol) y oxiclورو de fósforo (0,037 + 0,010 ml, 0,50 mmol), se proporcionó 5-metil-7-(1-metil-1H-indol-3-il)-*N*-[4-(metiloxi)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina (54 mg) en forma de un sólido de color amarillo. MS m/z 385 (M+1).

65

ES 2 326 808 T3

Intermedio 55

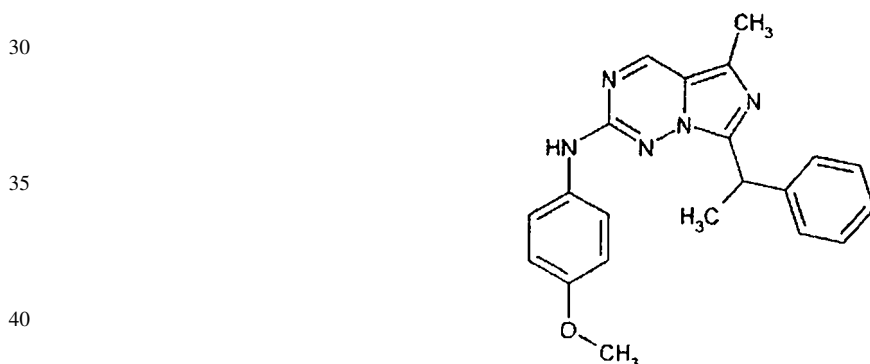
N-[3-{[4-(Metiloxi)fenil]amino}-1,2,4-triazin-6-il]etil]-2-fenilpropanamida



20 De una manera similar a la descrita para el Intermedio 50, usando 6-(1-aminoetil)-*N*-[4-(metiloxi)fenil]-1,2,4-triazin-3-amina (Intermedio 47) (100 mg, 0,41 mmol) y ácido 2-fenilpropiónico (0,061 ml, 0,45 mmol), con la excepción de que la reacción se agitó durante 15 h, se dio *N*-[1-(3-{[4-(metiloxi)fenil]amino}-1,2,4-triazin-6-il)etil]-2-fenilpropanamida (134 mg) en forma de un sólido de color amarillo. MS m/z 376 (M-1).

25 Ejemplo 77

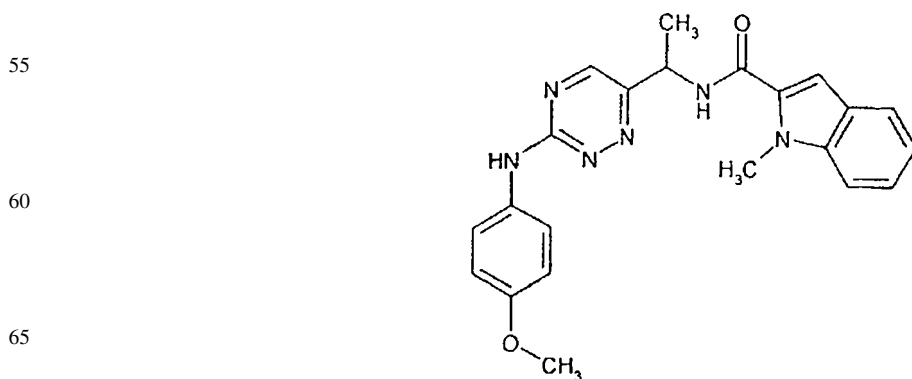
5-Metil-*N*-[4-(metiloxi)fenil]-7-(1-feniletil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina



45 Aplicando el Procedimiento de Ciclación 2, usando *N*-[1-(3-{[4-(metiloxi)fenil]amino}-1,2,4-triazin-6-il)etil]-2-fenilpropanamida (Intermedio 55) (129 mg, 0,34 mmol), piridina (3,4 ml), 1,2,4-triazol (71 mg, 1,03 mmol) y oxidloruro de fósforo (0,048 + 0,048 ml, 1,03 mmol), se proporcionó 5-metil-*N*-[4-(metiloxi)fenil]-7-(1-feniletil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina (15 mg) en forma de un sólido de color amarillo. MS m/z 360 (M+1).

50 Intermedio 56

1-Metil-*N*-1-(3-{[4-(metiloxi)fenil]-amino}-1,2,4-triazin-6-il)etil]-1*H*-indolo-2-carboxamida



ES 2 326 808 T3

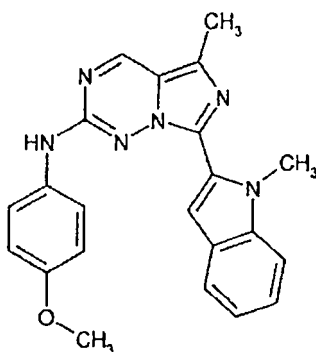
De una manera similar a la descrita para el Intermedio 55, usando 6-(1-aminoetil)-*N*-[4-(metiloxi)fenil]-1,2,4-triazin-3-amina (Intermedio 47) (100 mg, 0,41 mmol) y ácido 1-metilindolo-2-carboxílico (79 mg, 0,45 mmol), se dio 1-metil-*N*-[1-(3-{[4-(metiloxi)fenil]amino}-1,2,4-triazin-6-il)etil]-1H-indolo-2-carboxamida (158 mg) en forma de un sólido de color amarillo. MS m/z 403 (M+1).

5

Ejemplo 78

5-Metil-7-(1-metil-1H-indol-2-il)-*N*-[4-(metil)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina

10



15

20

25

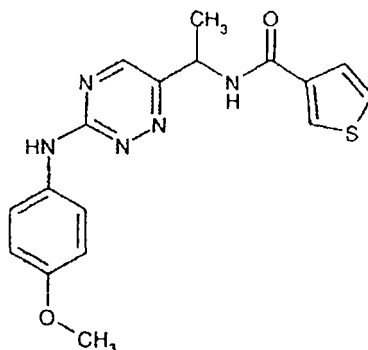
Aplicando el Procedimiento de Ciclación 2, usando 1-metil-*N*-[1-(3-{[4-(metiloxi)fenil]amino}-1,2,4-triazin-6-il)etil]-1H-indolo-2-carboxamida (Intermedio 56) (151 mg, 0,38 mmol), piridina (3,7 ml), 1,2,4-triazol (78 mg, 1,13 mmol) y oxiclورو de fósforo (0,052 + 0,052 ml, 1,12 mmol), se proporcionó 5-metil-7-(1-metil-1H-indol-2-il)-*N*-[4-(metiloxi)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina (11 mg) en forma de un sólido de color amarillo. MS m/z 385 (M+1).

30

Intermedio 57

3-*N*-[1-(3-{[4-(Metiloxi)fenil]amino}-1,2,4-triazin-6-il)etil]-3-tiofenocarboxamida

40



45

50

De una manera similar a la descrita para el Intermedio 48, usando 6-(1-aminoetil)-*N*-[4-(metiloxi)fenil]-1,2,4-triazin-3-amina (Intermedio 47) (100 mg, 0,41 mmol) y ácido 3-tiofenocarboxílico (57 mg, 0,45 mmol). Con la excepción de que, después de 3 horas, la mezcla de reacción en bruto se diluyó con acetato de etilo y se lavó dos veces con ácido clorhídrico acuoso diluido (0,2 N) seguido de una solución saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se separó, se secó con sulfato de magnesio, se filtró, se redujo y después se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 40% en petróleo, proporcionando *N*-[1-(3-{[4-(metiloxi)fenil]amino}-1,2,4-triazin-6-il)etil]-3-tiofenocarboxamida (95 mg) en forma de un sólido de color amarillo. MS m/z 356 (M+1).

60

65

ES 2 326 808 T3

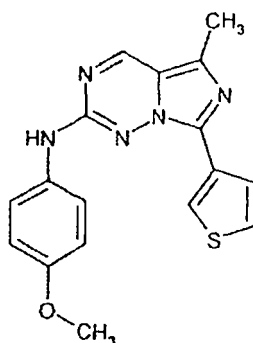
Ejemplo 79

5-Metil-N-[4-(metiloxi)fenil]-7-(3-tienil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-amina

5

10

15



20 Aplicando el Procedimiento de Ciclación 1, usando N-[1-(3-{{[4-(metiloxi)fenil]amino}-1,2,4-triazin-6-il]etil}-3-tiofenocarboxamida (Intermedio 57) (95 mg, 0,27 mmol), 1,2-dicloroetano (5 ml) y oxiclورو de fósforo (0,20 ml, 2,14 mmol), se proporcionó 5-metil-N-[4-(metiloxi)fenil]-7-(3-tienil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-amina (45 mg) en forma de un sólido de color amarillo. MS m/z 338 (M+1).

25

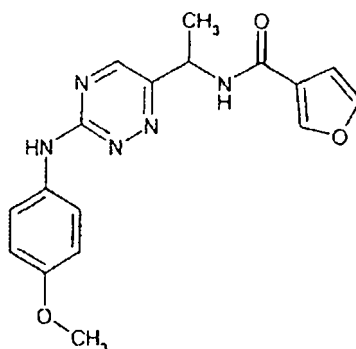
Intermedio 58

N-[1-(3-{{[4-(Metiloxi)fenil]amino}-1,2,4-triazin-6-il]etil}-3-furancarboxamida

30

35

40



45 De una manera similar a la descrita para el Intermedio 57, usando 6-(1-aminoetil)-N-[4-(metiloxi)fenil]-1,2,4-triazin-3-amina (Intermedio 47) (100 mg, 0,41 mmol) y ácido 3-furoico (50 mg, 0,45 mmol). Con la excepción de que durante el lavado con una solución saturada de bicarbonato sódico, se formó un sólido que se recogió por filtración y se secó, dando N-[1-(3-{{[4-(metiloxi)fenil]amino}-1,2,4-triazin-6-il]etil}-3-furancarboxamida (110 mg) en forma de un sólido de color amarillo. MS m/z 340 (M+1).

50

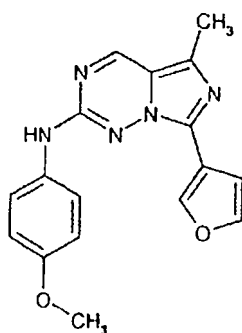
Ejemplo 80

7-(3-Furanil)-5-metil-N-[4-(metiloxi)fenil]imidazo-[5,1-f][1,2,4]triazin-2-amina

55

60

65



ES 2 326 808 T3

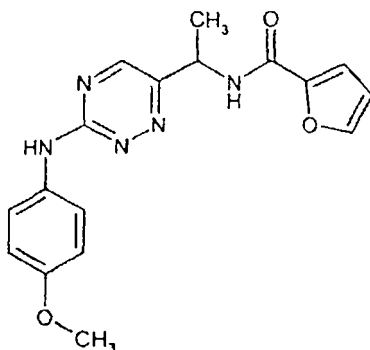
Aplicando el Procedimiento de Ciclación 1, usando *N*-[1-(3-[[4-(metiloxi)fenil]amino]-1,2,4-triazin-6-il)etil]-3-furancarboxamida (Intermedio 58) (110 mg, 0,32 mmol), 1,2-dicloroetano (5 ml) y oxiclورو de fósforo (0,20 ml, 2,14 mmol), se proporcionó 7-(3-furanil)-5-metil-*N*-[4-(metiloxi)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina (55 mg) en forma de un sólido de color amarillo. MS m/z 322 (M+1).

5

Intermedio 59

N-1-(3-[[4-(Metiloxi)fenil]amino]-1,2,4-triazin-6-il)etil]-2-furancarboxamida

10



15

20

25

Una mezcla de 6-(1-aminoetil)-*N*-[4-(metiloxi)fenil]-1,2,4-triazin-3-amina (Intermedio 47) (100 mg, 0,41 mmol) y trietilamina (0,170 ml, 1,22 mmol) en diclorometano (5 ml) a -78°C se trató con cloruro de 3-2-furoilo (0,044 ml, 0,45 mmol) y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 0,5 h. Después, la reacción se interrumpió con agua y se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla se lavó dos veces con ácido clorhídrico acuoso (0,1 N) seguido de salmuera. La fase orgánica se separó, se secó con sulfato de magnesio, se filtró, se redujo y después se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo del 50 al 60% en petróleo, proporcionando *N*-[1-(3-[[4-(metiloxi)fenil]amino]-1,2,4-triazin-6-il)etil]-2-furancarboxamida (85 mg) en forma de un sólido de color amarillo. MS m/z 340 (M+1).

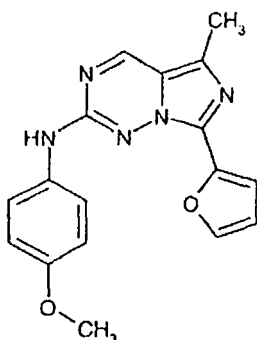
30

35

Ejemplo 81

7-(2-Furanil)-5-metil-*N*-[4-(metiloxi)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina

40



45

50

55

Aplicando el Procedimiento de Ciclación 1, usando *N*-(3-[[4-(metiloxi)fenil]amino]-1,2,4-triazin-6-il)etil]-2-furancarboxamida (Intermedio 59) (85 mg, 0,25 mmol), 1,2-dicloroetano (5 ml) y oxiclورو de fósforo (0,19 ml, 2,04 mmol), se proporcionó 7-(2-furanil)-5-metil-*N*-[4-(metiloxi)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina (20 mg) en forma de un sólido de color amarillo. MS m/z 322 (M+1).

60

65

ES 2 326 808 T3

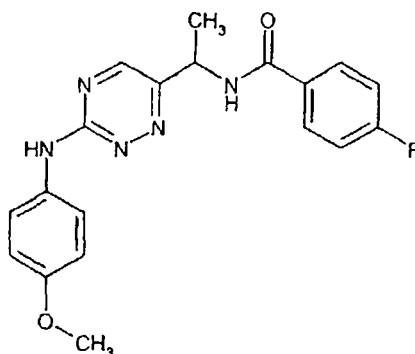
Intermedio 60

4-Fluoro-N-[1-(3-{[4-(metiloxi)fenil]amino}-1,2,4-triazin-6-il)etil]benzamida

5

10

15



20

De una manera similar a la descrita para el Intermedio 59, usando 6-(1-aminoetil)-N-[4-(metiloxi)fenil]-1,2,4-triazin-3-amina (Intermedio 47) (100 mg, 0,41 mmol) y cloruro de 4-fluorobenzofilo (0,053 ml, 0,45 mmol). Con la excepción de que la mezcla de reacción en bruto se trituró con metanol, proporcionando N-[1-(3-{[4-(metiloxi)fenil]amino}-1,2,4-triazin-6-il)etil]-2-furancarboxamida (85 mg) en forma de un sólido de color amarillo. MS m/z 368 (M+1).

25

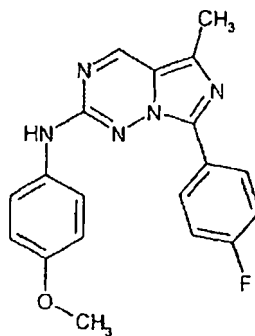
Ejemplo 82

7-(4-Fluorofenil)-5-metil-N-[4-(metiloxi)fenil]-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-amina

30

35

40



45

Aplicando el Procedimiento de Ciclación 1, usando N-[1-(3-{[4-(metiloxi)fenil]amino}-1,2,4-triazin-6-il)etil]-2-furancarboxamida (Intermedio 60) (85 mg, 0,23 mmol), 1,2-dicloroetano (5 ml) y oxiclorigeno de fósforo (0,20 ml, 2,14 mmol), se proporcionó 7-(4-fluorofenil)-5-metil-N-[4-(metiloxi)fenil]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-amina (30 mg) en forma de un sólido de color amarillo. MS m/z 350 (M+1).

50

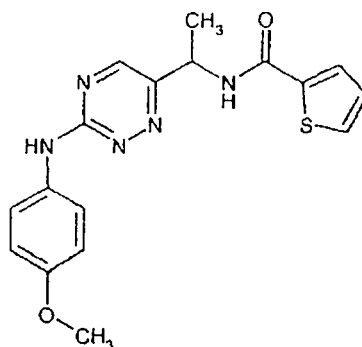
Intermedio 61

N-[1-(3-{[4-(Metiloxi)fenil]amino}-1,2,4-triazin-6-il)etil]-2-tiofenocarboxamida

55

60

65



ES 2 326 808 T3

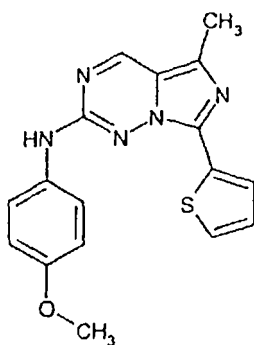
De una manera similar a la descrita para el Intermedio 59, usando 6-(1-aminoetil)-*N*-[4-(metiloxi)fenil]-1,2,4-triazin-3-amina (Intermedio 47) (100 mg, 0,41 mmol) y cloruro de tiofeno-2-carbonilo (0,048 ml, 0,45 mmol), se proporcionó *N*-[1-(3-{[4-(metiloxi)fenil]amino}-1,2,4-triazin-6-il)etil]-2-tiofenocarboxamida (115 mg) en forma de un sólido de color amarillo. MS *m/z* 356 (M+1).

5

Ejemplo 83

5-*Metil-N*-[4-(metiloxi)fenil]-7-(2-tienil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina

10



15

20

25

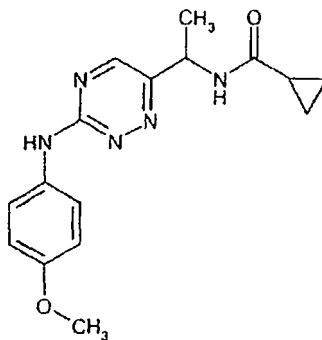
Aplicando el Procedimiento de Ciclación 1, usando *N*-[1-(3-{[4-(metiloxi)fenil]amino}-1,2,4-triazin-6-il)etil]-2-tiofenocarboxamida (Intermedio 61) (115 mg, 0,32 mmol), 1,2-dicloroetano (5 ml) y oxiclóruo de fósforo (0,24 ml, 2,57 mmol), se proporcionó 5-metil-*N*-[4-(metiloxi)fenil]-7-(2-tienil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina (45 mg) en forma de un sólido de color amarillo. MS *m/z* 338 (M+1).

30

Intermedio 62

N-[1-(3-{[4-(Metiloxi)fenil]amino}-1,2,4-triazin-6-il)etil]ciclopropanocarboxamida

35



40

45

50

De una manera similar a la descrita para el Intermedio 59, usando 6-(1-aminoetil)-*N*-[4-(metiloxi)fenil]-1,2,4-triazin-3-amina (Intermedio 47) (100 mg, 0,41 mmol) y cloruro de ciclopropanocarbonilo (0,043 ml, 0,45 mmol), con la excepción de que la reacción se agitó durante 1 h a -78°C, se proporcionó *N*-[1-(3-{[4-(metiloxi)fenil]amino}-1,2,4-triazin-6-il)etil]ciclopropanocarboxamida (110 mg) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ¹H (DMSO): δ 9,87 (s, 1 H), 8,64 (d, *J* = 8,0 HZ, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 7,62 (d, *J* = 8,6 HZ, 2H), 6,91 (d, *J* = 8,6 HZ, 2H), 5,05 (m, 1 H), 3,74 (s, 3H), 1,63 (m, 1 H), 1,47 (d, *J* = 7,0 HZ, 3H), 0,65 (m, 4H).

60

65

ES 2 326 808 T3

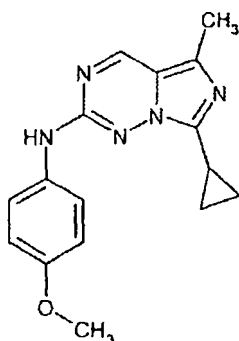
Ejemplo 84

7-Ciclopropil-5-metil-N-[4-(metiloxi)fenil]-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-amina

5

10

15



20 Aplicando el Procedimiento de Ciclación 1, usando *N*-[1-(3-{[4-(metiloxi)fenil]amino}-1,2,4-triazin-6-il)etil]ciclopropanocarboxamida (Intermedio 62) (103 mg, 0,33 mmol), 1,2-dicloroetano (5 ml) y oxiclورو de fósforo (0,25 ml, 2,68 mmol), se proporcionó 7-ciclopropil-5-metil-*N*-[4-(metiloxi)fenil]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-amina (53 mg) en forma de un sólido de color amarillo. MS m/z 296 (M+1).

25

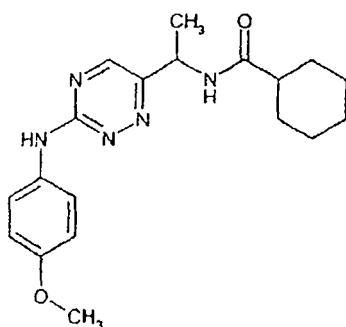
Intermedio 63

N-[1-(3-{[4-(Metiloxi)fenil]amino}-1,2,4-triazin-6-il)etil]ciclohexanocarboxamida

30

35

40



45 De una manera similar a la descrita para el Intermedio 62, usando 6-(1-aminoetil)-*N*-[4-(metiloxi)fenil]-1,2,4-triazin-3-amina (Intermedio 47) (100 mg, 0,41 mmol) y cloruro de ciclohexanocarbonilo (0,065 ml, 0,45 mmol), se proporcionó *N*-[1-(3-{[4-(metiloxi)fenil]amino}-1,2,4-triazin-6-il)etil]ciclohexano-carboxamida (90 mg) en forma de un sólido de color amarillo. MS m/z 356 (M+1).

50

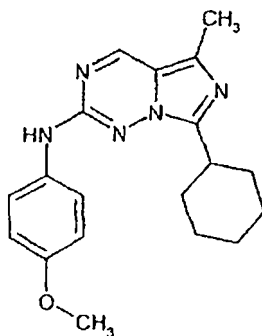
Ejemplo 85

7-Ciclohexil-5-metil-N-[4-(metiloxi)fenil]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-amina

55

60

65

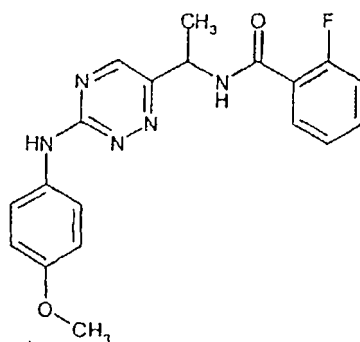


ES 2 326 808 T3

Aplicando el Procedimiento de Ciclación 1, usando *N*-[1-(3-{[4-(metiloxi)fenil]amino}-1,2,4-triazin-6-il)etil]ciclohexano-carboxamida (Intermedio 63) (90 mg, 0,25 mmol), 1,2-dicloroetano (5 ml) y oxiclورو de fósforo (0,25 ml, 2,68 mmol), se proporcionó 7-ciclohexil-5-metil-*N*-[4-(metiloxi)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina (28 mg) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ¹H (DMSO): δ 9,46 (s, 1 H), 9,06 (s, 1 H), 7,71 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,91 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,14 (m, 1 H), 2,43 (s, 3H), 1,95 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,80-1,60 (m, 3H), 1,51-1,36 (m, 2H), 1,36-1,25 (m, 1 H).

Intermedio 64

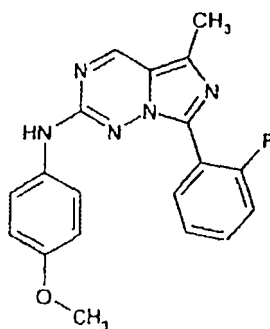
2-Fluoro-N-[1-(3-{[4-(metiloxi)fenil]amino}-1,2,4-triazin-6-il)etil]benzamida



De una manera similar a la descrita para el Intermedio 59, usando 6-(1-aminoetil)-*N*-[4-(metiloxi)fenil]-1,2,4-triazin-3-amina (Intermedio 47) (100 mg, 0,41 mmol) y cloruro de 2-fluorobenzofilo (0,059 ml, 0,45 mmol), se proporcionó 2-fluoro-*N*-[1-(3-{[4-(metiloxi)fenil]amino}-1,2,4-triazin-6-il)etil]benzamida (100 mg) en forma de un sólido de color amarillo. MS *m/z* 368 (M+1).

Ejemplo 86

7-(2-Fluorofenil)-5-metil-N-[4-(metiloxi)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina



Aplicando el Procedimiento de Ciclación 1, usando 2-fluoro-*N*-[1-(3-{[4-(metiloxi)fenil]amino}-1,2,4-triazin-6-il)etil]benzamida (Intermedio 64) (100 mg, 0,27 mmol), 1,2-dicloroetano (5 ml) y oxiclورو de fósforo (0,20 ml, 2,14 mmol), se proporcionó 7-(2-fluorofenil)-5-metil-*N*-[4-(metiloxi)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina (35 mg) en forma de un sólido de color amarillo. MS *m/z* 350 (M+1).

ES 2 326 808 T3

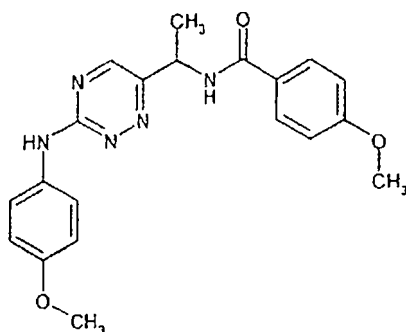
Intermedio 65

4-(Metiloxi)-N-[1-(3-{[4-(metiloxi)fenil]amino}-1,2,4-triazin-6-il)etil]benzamida

5

10

15



20

De una manera similar a la descrita para el Intermedio 59, usando 6-(1-aminoetil)-*N*-[4-(metiloxi)fenil]-1,2,4-triazin-3-amina (Intermedio 47) (100 mg, 0,41 mmol) y cloruro de *p*-anisoilo (0,070 ml, 0,45 mmol), con la excepción de que después de la inactivación la mezcla se dejó calentar durante 1 h y se purificó adicionalmente por SPE (SCX, cartucho de 5 g) eluyendo con metanol y después con amoniaco en metanol (de 0,5 N a 2,0 N), proporcionando 2-fluoro-*N*-[1-(3-{[4-(metiloxi)fenil]amino}-1,2,4-triazin-6-il)etil]benzamida (34 mg) en forma de un sólido de color amarillo. MS m/z 380 (M+1).

25

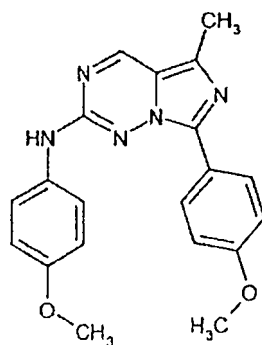
Ejemplo 87

*5-Metil-N,7-bis[4-(metiloxi)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina*

30

35

40



45

Aplicando el Procedimiento de Ciclación 1, usando 4-(metiloxi)-*N*-[1-(3-{[4-(metiloxi)fenil]amino}-1,2,4-triazin-6-il)etil]benzamida (Intermedio 65) (35 mg, 0,09 mmol), 1,2-dicloroetano (1,8 ml) y oxiclورو de fósforo (0,068 ml, 0,73 mmol), se proporcionó 5-metil-*N*,7-bis[4-(metiloxi)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina (24 mg) en forma de un sólido de color amarillo. MS m/z 362 (M+1).

50

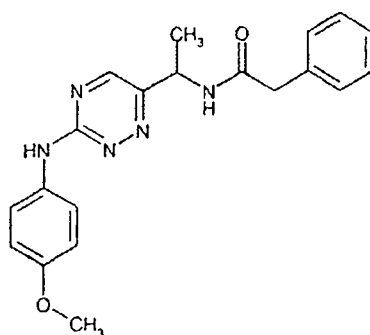
Intermedio 66

N-[3-{[4-(Metiloxi)fenil]amino}-1,2,4-triazin-6-il)etil]-2-fenilacetamida

55

60

65



ES 2 326 808 T3

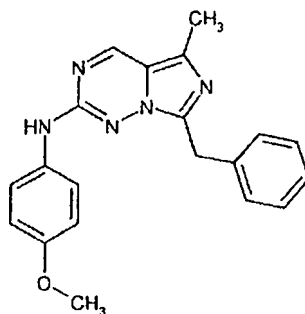
De una manera similar a la descrita para el Intermedio 59, usando 6-(1-aminoetil)-*N*-[4-(metiloxi)fenil]-1,2,4-triazin-3-amina (Intermedio 47) (100 mg, 0,41 mmol) y cloruro de fenilacetilo (0,059 ml, 0,45 mmol), se proporcionó *N*-[1-(3-{[4-(metiloxi)fenil]amino}-1,2,4-triazin-6-il)etil]-2-fenilacetamida (50 mg) en forma de un sólido de color amarillo. MS *m/z* 364 (M+1).

5

Ejemplo 88

5-Metil-*N*-[4-(metiloxi)fenil]-7-(fenilmetil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina

10



15

20

25

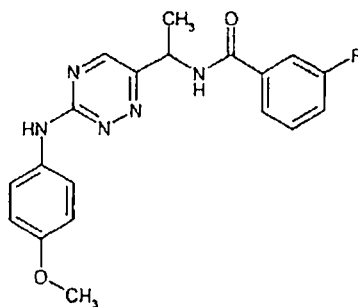
Aplicando el Procedimiento de Ciclación 1, usando *N*-[1-(3-{[4-(metiloxi)fenil]amino}-1,2,4-triazin-6-il)etil]-2-fenilacetamida (Intermedio 66) (90 mg, 0,25 mmol), 1,2-dicloroetano (5 ml) y oxiclورو de fósforo (0,20 ml, 2,14 mmol), se proporcionó 5-metil-*N*-[4-(metiloxi)fenil]-7-(fenilmetil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina (45 mg) en forma de un sólido de color amarillo. MS *m/z* 346 (M+1).

30

Intermedio 67

3-Fluoro-*N*-[1-(3-{[4-(metiloxi)fenil]amino}-1,2,4-triazin-6-il)etil]benzamida

35



40

45

50

De una manera similar a la descrita para el Intermedio 59, usando 6-(1-aminoetil)-*N*-[4-(metiloxi)fenil]-1,2,4-triazin-3-amina (Intermedio 47) (100 mg, 0,41 mmol) y cloruro de 3-fluorobenzilo (0,059 ml, 0,45 mmol), se proporcionó 3-fluoro-*N*-[1-(3-{[4-(metiloxi)fenil]amino}-1,2,4-triazin-6-il)etil]benzamida (130 mg) en forma de un sólido de color amarillo. MS *m/z* 368 (M+1).

55

60

65

ES 2 326 808 T3

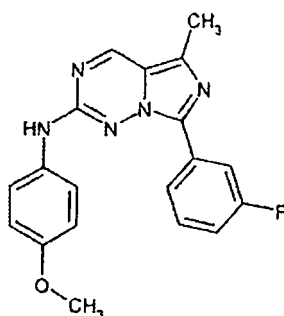
Ejemplo 89

7-(3-Fluorofenil)-5-metil-N-[4-(metiloxi)fenil]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-amina

5

10

15



20

Aplicando el Procedimiento de Ciclación 1, usando 3-fluoro-N-[1-(3-{[4-(metiloxi)fenil]amino}-1,2,4-triazin-6-il)etil]benzamida (Intermedio 67) (130 mg, 0,35 mmol), 1,2-dicloroetano (5 ml) y oxiclورو de fósforo (0,25 ml, 2,68 mmol), se proporcionó 7-(3-fluorofenil)-5-metil-N-[4-(metiloxi)fenil]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-amina (25 mg) en forma de un sólido de color amarillo. MS m/z 350 (M+1).

25

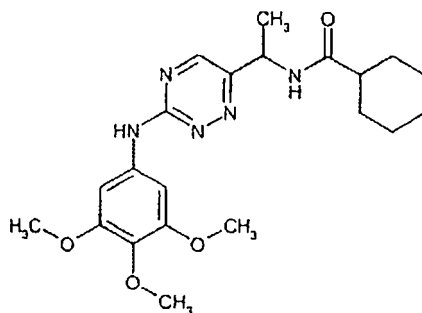
Intermedio 68

N-[1-(3-{[3,4,5-tris(metiloxi)fenil]amino}-1,2,4-triazin-6-il)etil]ciclohexanocarboxamida

30

35

40



45

De una manera similar a la descrita para el Intermedio 59, usando 6-(1-aminoetil)-N-(3,4,5-trimetoxifenil)-1,2,4-triazin-3-amina (Intermedio 9) (170 mg, 0,56 mmol), trietilamina (0,120 ml, 0,84 mmol) y cloruro de ciclohexanocarboxamido (0,082 ml, 0,61 mmol), se proporcionó N-[1-(3-{[3,4,5-tris(metiloxi)fenil]amino}-1,2,4-triazin-6-il)etil]ciclohexanocarboxamida (140 mg) en forma de un sólido de color amarillo. MS m/z 416 (M+1).

50

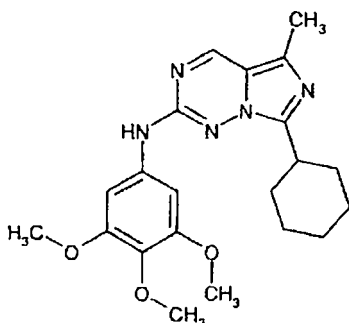
Ejemplo 90

7-Ciclohexil-5-metil-N-[3,4,5-tris(metiloxi)fenil]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-amina

55

60

65



ES 2 326 808 T3

Aplicando el Procedimiento de Ciclación 1, usando *N*-[1-(3-[[3,4,5-tris(metiloxi)fenil]amino]-1,2,4-triazin-6-il)etil]ciclohexanocarboxamida (Intermedio 68) (140 mg, 0,34 mmol), 1,2-dicloroetano (5 ml) y oxiclورو de fósforo (0,25 ml, 2,68 mmol), se proporcionó 7-ciclohexil-5-metil-*N*-[3,4,5-tris(metiloxi)fenil]-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina (35 mg) en forma de un sólido de color amarillo. MS *m/z* 398 (M+1).

5

Intermedio 69

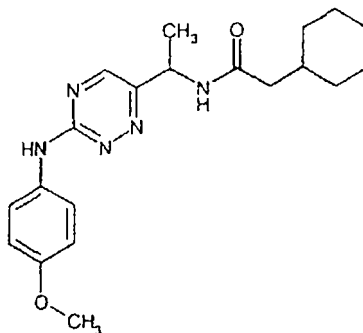
2-Ciclohexil-*N*-[1-(3-[[4-(metiloxi)fenil]amino]-1,2,4-triazin-6-il)etil]acetamida

10

15

20

25



30

De una manera similar a la descrita para el Intermedio 48, usando 6-(1-aminoetil)-*N*-[4-(metiloxi)fenil]-1,2,4-triazin-3-amina (Intermedio 47) (100 mg, 0,41 mmol) y ácido ciclohexilacético (64 mg, 0,45 mmol), con la excepción de que la reacción se agitó durante 4 h y la mezcla de reacción en bruto se redujo al vacío, se repartió entre diclorometano y una solución saturada de bicarbonato sódico y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se redujeron, dando 2-ciclohexil-*N*-[1-(3-[[4-(metiloxi)fenil]amino]-1,2,4-triazin-6-il)etil]acetamida (100 mg) en forma de un sólido de color amarillo. MS *m/z* 370 (M+1).

35

Ejemplo 91

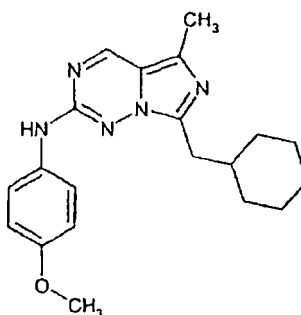
7-(Ciclohexilmetil)-5-metil-*N*-[4-(metiloxi)fenil]-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina

40

45

50

55



60

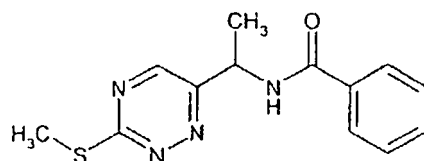
Aplicando el Procedimiento de Ciclación 2, usando 2-ciclohexil-*N*-[1-(3-[[4-(metiloxi)fenil]amino]-1,2,4-triazin-6-il)etil]acetamida (Intermedio 69) (100 mg, 0,27 mmol), piridina (25 ml), 1,2,4-triazol (56 mg, 0,81 mmol) y oxiclورو de fósforo (0,040 ml, 0,43 mmol), se proporcionó 7-(ciclohexilmetil)-5-metil-*N*-[4-(metiloxi)fenil]-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina (68 mg) en forma de un sólido de color amarillo. MS *m/z* 352 (M+1).

65

ES 2 326 808 T3

Intermedio 70

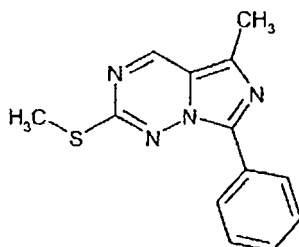
N-{1-[3-(Metiltio)-1,2,4-triazin-6-il]etil}benzamida



De una manera similar a la descrita para el Intermedio 59, usando 1-[3-(Metiltio)-1,2,4-triazin-6-il]etanamina (Intermedio 4) (1,00 g, 5,90 mmol), cloruro de benzoilo (0,75 ml, 6,50 mmol), se dio *N*-{1-[3-(metiltio)-1,2,4-triazin-6-il]etil}benzamida (1,35 g) en forma de un sólido de color amarillo. MS m/z 275 (M+1).

Intermedio 71

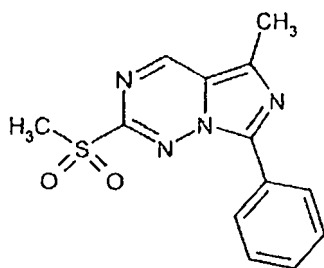
5-Metil-2-(metiltio)-7-fenilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina



Aplicando el Procedimiento de Ciclación 1, usando *N*-{1-[3-(metiltio)-1,2,4-triazin-6-il]etil}benzamida (Intermedio 70) (590 mg, 2,15 mmol), 1,2-dicloroetano (10 ml) y oxiclورو de fósforo (1,60 ml, 17,17 mmol), se proporcionó 5-metil-2-(metiltio)-7-fenilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina (350 mg) en forma de un sólido de color amarillo. MS m/z 257 (M+1).

Intermedio 72

5-Metil-2-(metilsulfonil)-7-fenilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina



Una mezcla de 5-metil-2-(metiltio)-7-fenilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina (Intermedio 71) (175 mg, 0,68 mmol) en diclorometano (5 ml) se trató con ácido 3-cloroperoxibenzoico (al 50-55%, 470 mg, 1,37 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se redujo al vacío. Después, el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol del 0 al 2% en acetato de etilo, dando 5-metil-2-(metiltio)-7-fenilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina (140 mg) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ^1H (CDCl_3): δ 9,06 (s, 1 H), 8,53 (m, 2H), 7,60-7,50 (m, 3H), 3,05 (s, 3H), 2,73 (s, 3H).

ES 2 326 808 T3

Procedimiento de desplazamiento

Una solución agitada de la anilina (1 equiv.) y 5-metil-2-(metiltio)-7-fenilimidazo[5,1-f][1,2,4]triazina (Intermedio 72) (1 equiv.) en etanol (0,07 M) se calentó a 180°C en el microondas hasta que se completó (aprox. 0,7-2,5 h). Después, la mezcla se redujo al vacío y el residuo se purificó usando SPE (Si) eluyendo con una mezcla apropiada de acetato de etilo/hexano o metanol/diclorometano) y/o por trituración con éter dietílico. Como alternativa, la purificación se realizó por SPE (SCX) eluyendo con metanol y después con amoníaco en metanol (de 0,5 N a 2,0 N) o por autoprep dirigida a masas.

10

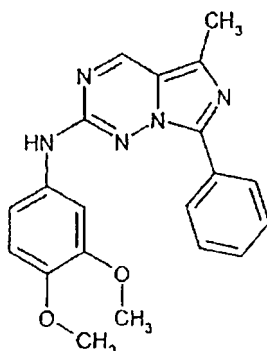
Ejemplo 92

N-[3,4-Bis(metiloxi)fenil]-5-metil-7-fenilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina

15

20

25



30

Aplicando el procedimiento de desplazamiento, usando 5-metil-2-(metiltio)-7-fenilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina (Intermedio 72) (50 mg, 0,17 mmol), 3,4-dimetoxianilina (26,5 mg, 0,17 mmol) y etanol (2,5 ml), se proporcionó *N*-[3,4-bis(metiloxi)fenil]-5-metil-7-fenilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina (22,5 mg) en forma de un sólido de color amarillo. MS *m/z* 362 (*M*+1).

35

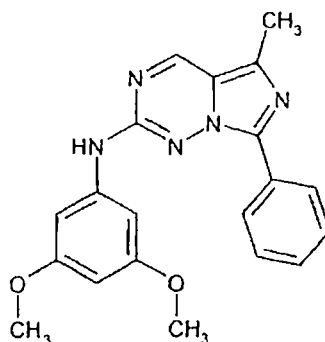
Ejemplo 93

N-[3,5-Bis(metiloxi)fenil]-5-metil-7-fenilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina

40

45

50



55

Aplicando el procedimiento de desplazamiento, usando 5-metil-2-(metiltio)-7-fenilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina (Intermedio 72) (50 mg, 0,17 mmol), 3,5-dimetoxianilina (26,5 mg, 0,17 mmol) y etanol (2,5 ml), se proporcionó *N*-[3,5-bis(metiloxi)fenil]-5-metil-7-fenilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina (23 mg) en forma de un sólido de color amarillo. MS *m/z* 362 (*M*+1).

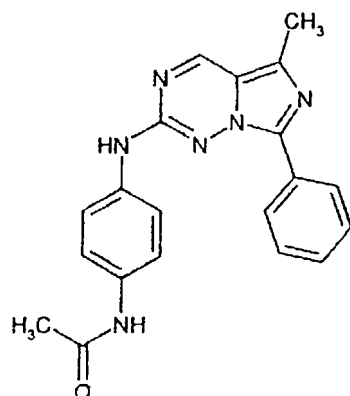
60

65

ES 2 326 808 T3

Ejemplo 94

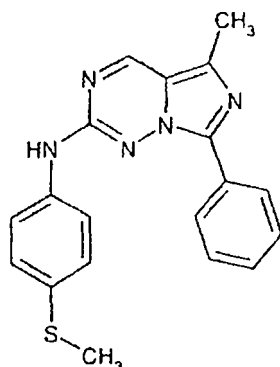
N-{4-[(5-Metil-7-fenilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-il)amino]fenil}acetamida



Aplicando el procedimiento de desplazamiento, usando 5-metil-2-(metiltio)-7-fenilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina (Intermedio 72) (50 mg, 0,17 mmol), 4-aminoacetanilida (26 mg, 0,17 mmol) y etanol (2,5 ml), se proporcionó *N*-{4-[(5-metil-7-fenilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-il)amino]fenil}acetamida (19 mg) en forma de un sólido de color amarillo. MS *m/z* 359 (M+1).

Ejemplo 95

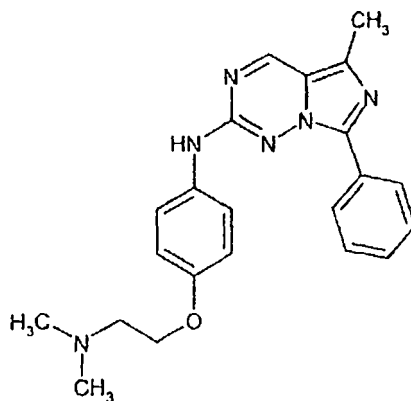
5-Metil-*N*-[4-(metiltio)fenil]-7-fenilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina



Aplicando el procedimiento de desplazamiento, usando 5-metil-2-(metiltio)-7-fenilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina (Intermedio 72) (50 mg, 0,17 mmol), 4-(metiltio)anilina (0,022 ml, 0,17 mmol) y etanol (2,5 ml), se proporcionó 5-metil-*N*-[4-(metiltio)fenil]-7-fenilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina (30 mg) en forma de un sólido de color amarillo. MS *m/z* 348 (M+1).

Ejemplo 96

N-{4-[2-(Dimetilamino)etil]oxi]fenil}-5-metil-7-fenilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina



ES 2 326 808 T3

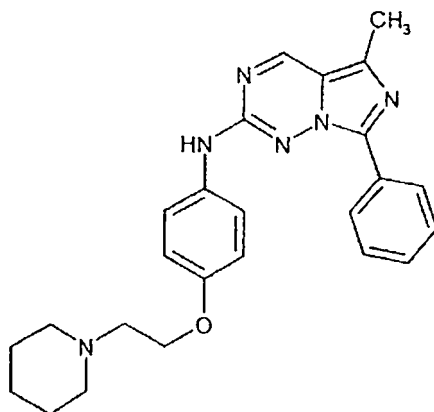
Aplicando el procedimiento de desplazamiento, usando 5-metil-2-(metiltio)-7-fenilimidazo[5,1-f][1,2,4]triazina (Intermedio 72) (50 mg, 0,17 mmol), {2-[(4-aminofenil)oxi]etil}dimetilamina (32 mg, 0,17 mmol) y etanol (2,5 ml), se proporcionó *N*-(4-[[2-(dimetilamino)etil]oxi]-fenil)-5-metil-7-fenilimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-amina (16 mg) en forma de un sólido de color amarillo. MS m/z 389 (M+1).

5

Ejemplo 97

5-Metil-7-fenil-N-(4-[[2-(1-piperidinil)etil]-oxi]fenil)-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-amina

10



15

20

25

30

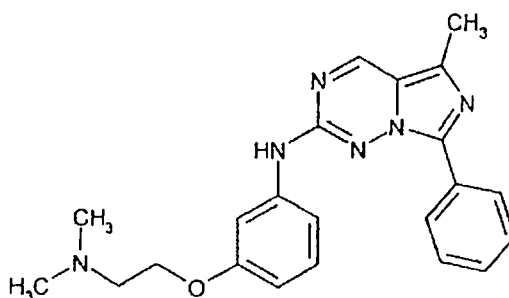
Aplicando el procedimiento de desplazamiento, usando 5-metil-2-(metiltio)-7-fenilimidazo[5,1-f][1,2,4]triazina (Intermedio 72) (50 mg, 0,17 mmol), clorhidrato de (4-[[2-(1-piperidinil)etil]oxi]fenil)amina (45 mg, 0,17 mmol), trietilamina (0,024 ml, 0,17 mmol) y etanol (2,5 ml), se proporcionó 5-metil-7-fenil-*N*-(4-[[2-(1-piperidinil)etil]oxi]fenil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-amina (6 mg) en forma de un sólido de color amarillo. MS m/z 429 (M+1).

35

Ejemplo 98

N-(3-[[2-(Dimetilamino)etil]oxi]fenil)-5-metil-7-fenilimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-amina

40



45

50

55

Aplicando el procedimiento de desplazamiento, usando 5-metil-2-(metiltio)-7-fenilimidazo[5,1-f][1,2,4]triazina (Intermedio 72) (50 mg, 0,17 mmol), clorhidrato de {2-[(3-aminofenil)oxi]etil}dimetilamina (37,5 mg, 0,17 mmol) y etanol (2,5 ml), se proporcionó *N*-(3-[[2-(dimetilamino)etil]oxi]fenil)-5-metil-7-fenilimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-amina (2 mg) en forma de un sólido de color amarillo. MS m/z 389 (M+1).

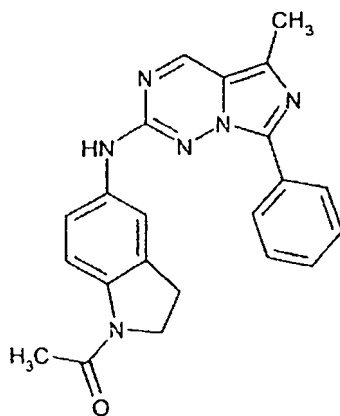
60

65

ES 2 326 808 T3

Ejemplo 99

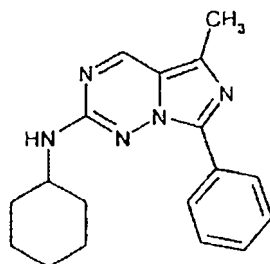
N-(1-Acetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-5-metil-7-fenilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina



Aplicando el procedimiento de desplazamiento, usando 5-metil-2-(metiltio)-7-fenilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina (Intermedio 72) (50 mg, 0,17 mmol), 1-acetil-5-amino-2,3-dihidro-(1H)-indol (30,5 mg, 0,17 mmol) y etanol (2,5 ml), se proporcionó *N*-(1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-5-metil-7-fenilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina (20 mg) en forma de un sólido de color amarillo. MS *m/z* 385 (M+1).

Ejemplo 100

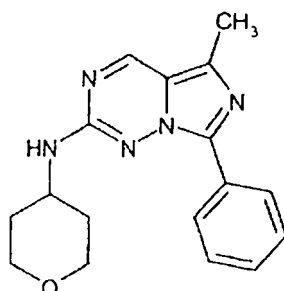
N-Ciclohexil-5-metil-7-fenilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina



Aplicando el procedimiento de desplazamiento, usando 5-metil-2-(metiltio)-7-fenilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina (Intermedio 72) (50 mg, 0,17 mmol), ciclohexilamina (0,02 ml, 0,17 mmol) y etanol (2,5 ml), se proporcionó *N*-ciclohexil-5-metil-7-fenilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina (8 mg) en forma de un sólido de color amarillo. MS *m/z* 308 (M+1).

Ejemplo 101

5-Metil-7-fenil-*N*-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina



ES 2 326 808 T3

Aplicando el procedimiento de desplazamiento, usando 5-metil-2-(metiltio)-7-fenilimidazo[5,1-f][1,2,4]triazina (Intermedio 72) (45 mg, 0,16 mmol), clorhidrato de ciclohexilamina (21,5 mg, 0,16 mmol) y etanol (2,5 ml) con la excepción de que, después de 1 h, la mezcla se trató con trietilamina (0,022 ml, 0,16 mmol) y el calentamiento se continuó durante 0,5 h, se proporcionó 5-metil-7-fenil-*N*-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-amina (15 mg) en forma de un sólido de color amarillo. MS m/z 310 (M+1).

Ejemplo 102

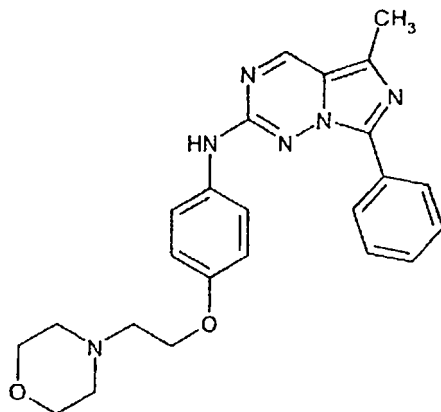
10 *5-Metil-N*-(4-{[2-(4-morfolinil)etil]oxi}fenil)-7-fenilimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-amina

15

20

25

30



Aplicando el procedimiento de desplazamiento, usando 5-metil-2-(metiltio)-7-fenilimidazo[5,1-f][1,2,4]triazina (Intermedio 72) (50 mg, 0,17 mmol), (4-{[2-(4-morfolinil)etil]oxi}fenil)amina (38,5 mg, 0,17 mmol) y etanol (2,5 ml), se proporcionó 5-metil-*N*-(4-{[2-(4-morfolinil)etil]oxi}fenil)-7-fenilimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-amina (29 mg) en forma de un sólido de color amarillo. MS m/z 431 (M+1).

35

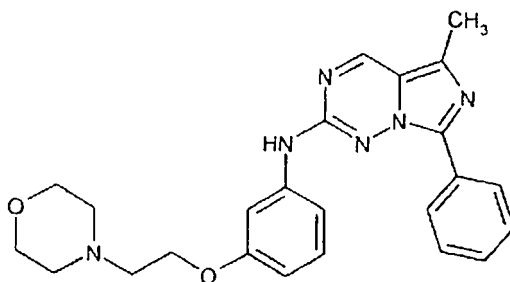
Ejemplo 103

40 *5-Metil-N*-(3-{[2-(4-morfolinil)etil]oxi}fenil)-7-fenilimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-amina

45

50

55



Aplicando el procedimiento de desplazamiento, usando 5-metil-2-(metiltio)-7-fenilimidazo[5,1-f][1,2,4]triazina (Intermedio 72) (50 mg, 0,17 mmol), (3-{[2-(4-morfolinil)etil]oxi}fenil)amina (38 mg, 0,17 mmol) y etanol (2,5 ml), se proporcionó 5-metil-*N*-(3-{[2-(4-morfolinil)etil]oxi}fenil)-7-fenilimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-amina (18 mg) en forma de un sólido de color amarillo. MS m/z 431 (M+1).

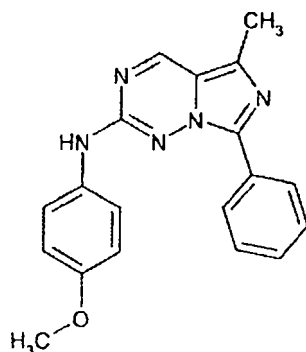
60

65

ES 2 326 808 T3

Ejemplo 104

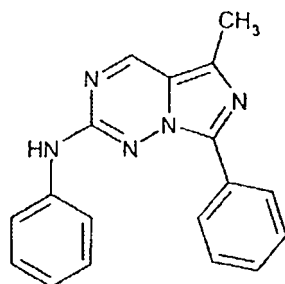
5-Metil-N-[4-(metiloxi)fenil]-7-fenilimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-amina



Una mezcla de 5-metil-2-(metiltio)-7-fenilimidazo[5,1-f][1,2,4]triazina (Intermedio 72) (75 mg, 0,26 mmol), p-anisidina (32 mg, 0,26 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (5 mg, 0,03 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante una noche. Después, la mezcla se redujo al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 40% en petróleo, dando un sólido que se purificó adicionalmente por trituración con éter dietílico, proporcionando 5-metil-N-[4-(metiloxi)fenil]-7-fenilimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-amina (20 mg) en forma de un sólido de color amarillo. MS m/z 332 (M+1).

Ejemplo 105

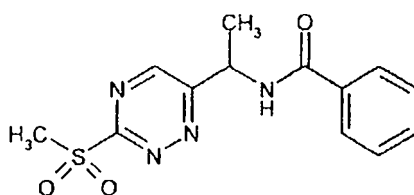
5-Metil-N,7-difenilimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-amina



Una solución de anilina (18 mg, 0,19 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a -78°C se trató con n-butil litio (0,13 ml de una solución 1,6 M en hexanos, 0,21 mmol) y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 0,5 h. Después, la mezcla se trató con una solución de 5-metil-2-(metiltio)-7-fenilimidazo[5,1-f][1,2,4]triazina (Intermedio 72) (50 mg, 0,17 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y la mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla se redujo al vacío y se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato sódico acuoso saturado y las fases se separaron. Después, la fase orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se redujo. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 50% en petróleo, proporcionando 5-metil-N,7-difenilimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-amina (10 mg) en forma de un sólido de color amarillo. MS m/z 302 (M+1).

Intermedio 73

N-{1-[3-(Metilsulfonyl)-1,2,4-triazin-6-il]etil}benzamida



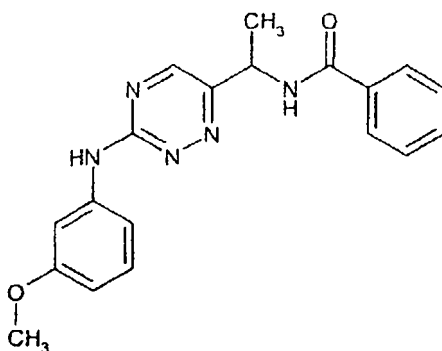
ES 2 326 808 T3

Una mezcla de *N*-{1-[3-(metiltio)-1,2,4-triazin-6-il]etil}benzamida (Intermedio 73) (1,35 g, 4,92 mmol) en diclorometano (20 ml) a 0°C se trató en porciones con ácido 3-cloroperoxisbenzoico (al 50-55%, 5,70 g, 16,4 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó por tlc. Después, la solución resultante se lavó dos veces con una solución saturada de bicarbonato sódico, se secó con sulfato de magnesio y se redujo al vacío.

Después, el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo del 80 al 100% en petróleo, dando *N*-{1-[3-(metilsulfonyl)-1,2,4-triazin-6-il]etil}benzamida en forma de un sólido de color blanco (550 mg). MS m/z 307 (M+1).

10 Intermedio 74

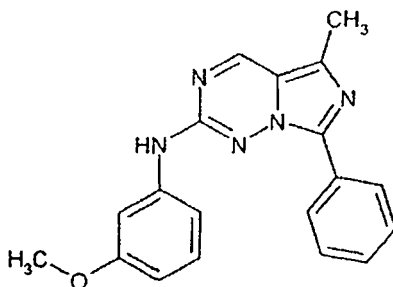
N-[1-(3-{[3-(Metiloxi)fenil]amino}-1,2,4-triazin-6-il)etil]benzamida



Una mezcla de *N*-{1-[3-(metilsulfonyl)-1,2,4-triazin-6-il]etil}benzamida (Intermedio 73) (100 mg) y *m*-anisidina (1 ml) se calentó a 50°C durante una noche. Después, la mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 30% en petróleo, dando *N*-[1-(3-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-1,2,4-triazin-6-il)etil]benzamida en forma de un sólido de color amarillo (35 mg). RMN de ¹H (CDCl₃): δ 8,39 (s, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,51-7,32 (m, 5H), 7,28-7,13 (m, 3H), 6,68 (m, 1 H) 5,47 (m, 1 H), 3,84 (s, 3H), 1,70 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 106

5-Metil-*N*-[3-(metiloxi)fenil]-7-fenilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina



Aplicando el Procedimiento de Ciclación 1, usando *N*-[1-(3-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-1,2,4-triazin-6-il)etil]benzamida (Intermedio 74) (55 mg, 0,16 mmol), 1,2-dicloroetano (5 ml) y oxicloruro de fósforo (0,20 ml, 2,14 mmol), se proporcionó 5-metil-*N*-[3-(metiloxi)fenil]-7-fenilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina (3 mg) en forma de un sólido de color amarillo. MS m/z 332 (M+1).

Ejemplos Biológicos

I. Ensayo para la Inhibición de PLK1

5 A. Preparación de dominio quinasa de PLK marcado N-terminalmente con 6x His

Se preparó un dominio quinasa de PLK marcado N-terminalmente con 6x His (aminoácidos 21-346 precedidos de MKKGHHHHHHHD (SEC ID N°: 1)) a partir de células T.ni infectadas con baculovirus bajo el control del promotor de polihedrina. Todos los procedimientos se realizaron a 4°C. Las células se lisaron en HEPES 25 mM, NaCl 25 mM, imidazol 25 mM; pH 8,0. El homogeneizado se centrifugó a 14K rpm en un rotor SLA-1500 durante 40 min y el sobrenadante se filtró a través de un filtro de 1,2 micrómetros. El sobrenadante se cargó en una columna de Sepharose quelante de níquel (Amersham Pharmacia) y se lavó con HEPES 25 mM, NaCl 500 mM, imidazol 25 mM; pH 8,0. Después la columna se lavó con una etapa de B al 16,6% donde el tampón B es HEPES 25 mM, NaCl 500 mM, imidazol 300 mM; pH 8,0. La proteína se eluyó usando un gradiente lineal de 10 volúmenes de columna de B al 16,6% a B al 100%. Se determinaron las fracciones que contenían PLK mediante SDS-PAGE. Se concentró la PLK usando una membrana de límite de peso molecular de 10 kDa y después se cargó en una columna de filtración en gel Superdex 75 (Amersham BioSciences) equilibrada en HEPES 25 mM, DTT 1 mM, NaCl 500 mM, pH 8,0. Se determinaron las fracciones que contenían PLK mediante SDS-PAGE. La PLK se combinó, se dividió en alícuotas y se almacenó a -80°C. Se controló la calidad de las muestras usando espectrometría de masas.

20 B. Los inhibidores +/- de la actividad enzimática se determinan de la forma siguiente:

Se añaden compuestos a la placa (1 μ l en DMSO al 100%). Se usan DMSO (al 5% final) y EDTA (62,5 mM final en la reacción) como controles. La Mezcla de Reacción se prepara de la forma siguiente a 22°C:

Mezcla de reacción:

HEPES 25 mM, pH 7,2

30 MgCl₂ 15 mM

ATP 1 μ M

35 ³³P- γ ATP 0,05 μ Ci/pocillo (3000 Ci/mmol)

péptido sustrato 1 μ M (Biotina-Ahx-SFNDTLDFD (SEC ID N°: 2))

40 BSA 0,15 mg/ml

DTT 1 mM

PLK1 humana truncada 2 nM (dominio quinasa) (se añade la última)

45 Inmediatamente tras la adición de la enzima y mezcla minuciosa se añaden 20 μ l por pocillo en placas blancas de 384 pocillos que contienen compuestos y controles. Se incuban 1-1,5 horas a temperatura ambiente (RT) para conseguir una fosforilación de sustrato del 10-25%. La reacción enzimática se detiene con 50 μ l de mezcla de perlas (EDTA 50 mM, perlas de SPA recubiertas con Estreptavidina 2 mg/ml en PBS de Dulbecco convencional (sin Mg²⁺ y Ca²⁺) y ATP 60 μ M). Las placas se cierran herméticamente, se centrifugan a 500 x g durante 1 min o se deja que se asienten durante una noche, y después se realiza un recuento en un Packard TopCount durante 30 segundos/pocillo.

55 C. Resultados

Los datos obtenidos se describen en la Tabla 1 a continuación. En la Tabla 1, + = pCI50 < 5; ++ = pCI50 5-7; +++ = pCI50 > 7.

60 II. Ensayo de Inhibición de Crecimiento con Azul de Metileno

Se cultivaron líneas celulares de fibroblastos de prepucio humano normal (HFF) y de tumor de colon (HCT116, RKO), pulmón (H460), próstata (PC3) y mama (MCF7) humano en DMEM rico en glucosa (Life Technologies) que contenía suero bovino fetal al 10% (FBS) a 37°C en un incubador humidificado de CO₂ al 10%, aire al 90%. Las células recogieron usando tripsina/EDTA, se contaron usando un hemocitómetro y se sembraron en 100 μ l del medio apropiado a las siguientes densidades, en una placa de cultivo de tejidos de 96 pocillos (Falcon 3057); HFF 5.000 células/pocillo, HCT116 3.000 células/pocillo, RKO 2.500 células/pocillo, H460 2.000 células/pocillo, PC3 8.000 células/pocillo, MCF7 4.000 células/pocillo. Al día siguiente, los compuestos se diluyeron en DMEM que contenía gentamicina 100 μ g/ml, al doble de la concentración final necesaria, a partir de soluciones madre 10 mM en DMSO.

ES 2 326 808 T3

Se añadieron 100 μ l/pocillo de estas diluciones a los 100 μ l de media que ya estaban en las placas de células. Se añadió un medio que contenía DMSO al 0,6% a pocillos de control. Se añadieron compuestos diluidos en DMEM a todas las líneas celulares. La concentración final de DMSO en todos los pocillos era del 0,3%. Las células se incubaron a 37°C, CO₂ al 10% durante 3 días. El medio se retiró por aspiración. Se estimó la biomasa celular por tinción de las células con 90 μ l por pocillo de azul de metileno (Sigma M9140, 0,5% en etanol:agua 50:50), e incubación a temperatura ambiente durante al menos 30 minutos. Se retiró el tinte y las placas se aclararon bajo una corriente de agua suave y se secaron. Para liberar el tinte de las células se añadieron 100 μ l de solución de solubilización (sal sódica de N-lauroil sarcosina al 1%, Sigma L5125, en PBS) y las placas se agitaron suavemente durante aproximadamente 30 minutos. Se midió la densidad óptica a 620 nm en un lector de microplacas. Se calculó el porcentaje de inhibición del crecimiento celular respecto a pocillos de control tratados con vehículo. La concentración de compuesto que inhibe el 50% del crecimiento celular (CI₅₀) se interpoló usando una regresión no lineal (Levenberg-Marquardt) y la ecuación $y = V_{\text{máx}} * (1 - (x / (K + x))) + Y_2$, donde "K" era igual a la CI₅₀. Los datos obtenidos se describen en la Tabla 1 a continuación. En la Tabla 1, + = 10 - > 30 μ M; ++ = 1 - 10 μ M; +++ = < 1 μ M.

15

TABLA 1

20

Ejemplo	pCI50 media Inhibición enzimática de PLK	Línea celular MeB	CI50 (μ M)
1	+++	COLO205	++
		H460	++
		HCT116	++
		HFF	+
		IMR90	+
		MCF7	++
		MDA435	++
		PC3	+
		RKO	++
		SAOS2	++
2	++		
3	++		
4	+++		
5	+++	H460	++
		HCT116	++
		HFF	++
		MCF7	++
		PC3	++
		RKO	++

60

65

ES 2 326 808 T3

Ejemplo	pCI50 media Inhibición enzimática de PLK	Línea celular MeB	CI50 (μM)
5	6	+	--
	7	++	--
10	8	+++	H460 +
		HCT116 +	
		HFF +	
15		MCF7 +	
		PC3 +	
		RKO +	
		HCT116 +	
20	9	+++	H460 ++
		HCT116 ++	
25		HFF +	
		MCF7 ++	
		PC3 +	
		RKO ++	
	10	++	
35	11	++	
	12	++	
40	13	++	
	14	++	
	15	++	
45	16	++	H460 +
		HCT116 +	
		HFF +	
50		MCF7 +	
		PC3 +	
		RKO +	
55	17	+++	
	18	++	
60	19	+++	H460 ++
		HCT116 ++	
		HFF +	

65

ES 2 326 808 T3

Ejemplo	pCI50 media Inhibición enzimática de PLK	Línea celular MeB	CI50 (μM)
5		MCF7	++
		PC3	+
		RKO	++
10			
20	++		
21	++		
15	22	H460	+
		HCT116	+
		HFF	+
		MCF7	+
		PC3	+
		RKO	+
20	24	H460	+
		HCT116	+
		HFF	+
		MCF7	+
		PC3	+
		RKO	+
25	25	H460	++
		HCT116	++
		HFF	+
		MCF7	++
		PC3	++
		RKO	++
30			
35			
40			
45			
50			
55			
60			
65			

ES 2 326 808 T3

Ejemplo	pCI50 media Inhibición enzimática de PLK	Línea celular MeB	CI50 (μM)
5	35		
	36		
10	37		
	38		
	39		
15	40		
	41	H460	++
		HCT116	++
20		HFF	+
		MCF7	++
		PC3	+
		RKO	++
	42	H460	+
30		HCT116	++
		HFF	+
		MCF7	++
35		PC3	+
		RKO	++
	43	H460	++
40		HCT116	++
		HFF	+
45		MCF7	++
		PC3	+
		RKO	++
	44	H460	++
50		HCT116	++
		HFF	+
55		MCF7	+
		PC3	+
		RKO	++
60	45		
	46	H460	+

65

ES 2 326 808 T3

Ejemplo	pCI50 media Inhibición enzimática de PLK	Línea celular MeB	CI50 (μM)
5		HCT116	++
		HFF	+
		MCF7	++
		PC3	+
		RKO	++
10		HCT116	++
		HFF	+
		MCF7	+
		PC3	+
		RKO	+
15	47	H460	+
		HCT116	++
		HFF	+
		MCF7	+
		PC3	+
20		RKO	+
		H460	+
		HCT116	+
		HFF	+
		MCF7	+
25	48	PC3	+
		RKO	+
		H460	+
		HCT116	+
		HFF	+
30		MCF7	+
		PC3	+
		RKO	++
		H460	+
		HCT116	+
35	49	HFF	+
		MCF7	+
		PC3	+
		RKO	++
		H460	+
40	50		
45	51		
50	52		
55	53		
60	54		
65	55		
65	56		
65	57	H460	+
		HCT116	+
		HFF	+
		MCF7	+
		PC3	+
65	58	RKO	+

ES 2 326 808 T3

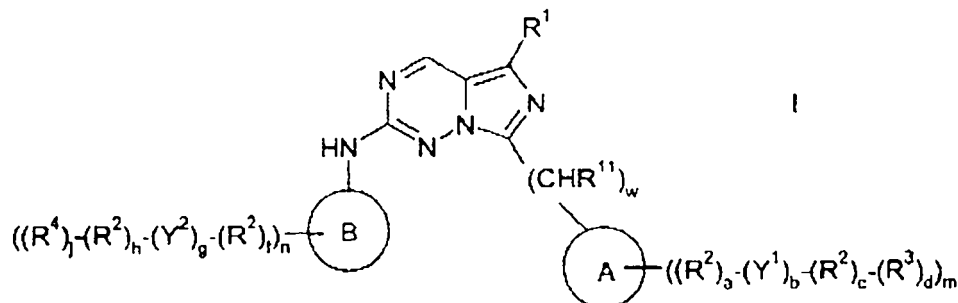
Ejemplo	pCI50 media Inhibición enzimática de PLK	Línea celular MeB	CI50 (μM)
59	++		
60	++		
61	++		
62	++		
63	+		
64	++		
65	+		
66	++		
67	++		
68	+		
69	++		
70	++		
71	++		
72	++		
73	++		
74	++		
75	++		
76	++		
77	+		
78	+		
79	++		
80	++		
81	++		
82	++		
83	++		
84	++		
85	++		
86	++		
87	++		
88	++		
89	++		
90	++		

ES 2 326 808 T3

Ejemplo	pCI50 media Inhibición enzimática de PLK	Línea celular MeB	CI50 (μM)
91	++		
92	++		
93	++		
94	++		
95	++		
96	++		
99	++		
100	+		
101	+		
102	++		
104	++		
105	++		
106	++		

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



en la que:

R¹ es alquilo;

w es 0 ó 1;

R¹¹ es H o alquilo C₁₋₃;

el Anillo A se selecciona entre el grupo constituido por cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heterociclo de 5-13 miembros y heteroarilo de 5-13 miembros;

el Anillo B se selecciona entre el grupo constituido por cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heterociclo de 5-13 miembros y heteroarilo de 5-13 miembros;

a, b, c, f, g y h son iguales o diferentes y cada uno es independientemente 0 ó 1;

d y j son iguales o diferentes y son independientemente 1 ó 2;

cada R² es igual o diferente y se selecciona independientemente entre el grupo constituido por alquilenilo, alqueni- leno y alquinileno;

Y¹ e Y² son iguales o diferentes y cada uno se selecciona independientemente entre el grupo constituido por -O-, -S(O)_q- y -N(R⁵)-;

q es 0, 1 ó 2;

cada R³ y R⁴ es igual o diferente y cada uno se selecciona independientemente entre el grupo constituido por H, halo, alquilo, alqueni- leno, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, Ph, Het, -COR⁵, -CSR⁵, -CO₂R⁵, -COPh, -CO₂Ph, -C(O)Het, -C(O)NR⁵R⁶, -C(S)NR⁵R⁶, -C(=NR⁵)R⁶, -C(=NR⁵)NR⁵R⁶, -CR⁵=N-OR⁶, -OR⁵, -OCOR⁵, -S(O)_pR⁵, -S(O)₂OH, -S(O)_pNR⁵R⁶, -NR⁵R⁶, -NR⁵COR⁶, -NR⁵CO₂R⁶, -NR⁵SO₂R⁶, -NO₂, -CN, -SCN y -N₃;

cada p es igual o diferente y es 0, 1 ó 2;

m y n son iguales o diferentes y cada uno es independientemente 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

cada R⁵ y cada R⁶ son iguales o diferentes y cada uno se selecciona independientemente entre el grupo constituido por H, alquilo, alqueni- leno, alquinilo, cicloalquilo y cicloalquenilo;

Ph es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por halo, alquilo, -CO₂R⁵, -OR⁵, -SO₂R⁵, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁵R⁶, -R²-(NR⁵R⁶)CO₂R⁵, Het, -R²-Het, -CN y -N₃; y

Het es un grupo heterociclo o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo constituido por N, O y S opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por halo, alquilo, -CO₂R⁵, -C(O)NR⁵R⁶, -OR⁵, -SO₂R⁵, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁵R⁶, oxo, -CN y -N₃;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ es metilo.

ES 2 326 808 T3

3. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que el Anillo A se selecciona entre el grupo constituido por arilo y heteroarilo de 5-13 miembros.

4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que Anillo A es fenilo.

5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que Anillo B se selecciona entre el grupo constituido por fenilo, piridina y pirimidina.

6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que el Anillo B es fenilo.

7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que cada R^2 es igual o diferente y se selecciona independientemente entre el grupo constituido por alquileo y alquenileno.

8. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en e que b es 0.

9. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que b es 1 e Y^1 se selecciona entre el grupo constituido por -O- y -N(R^5)-.

10. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que g es 0.

11. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que g es 1 e Y^2 es -O-.

12. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que d es 1.

13. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en el que j es 1.

14. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en el que cada R^3 es igual o diferente y se selecciona independientemente entre el grupo constituido por H, halo, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, Ph, Het, -COR⁵, -CO₂R⁵, -COPh, -C(O)NR⁵R⁶, -OR⁵, -S(O)_pR⁵, -S(O)_pNR⁵R⁶, -NR⁵R⁶, -NO₂, -CN y -N₃.

15. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en el que d es 1 y R^3 se selecciona entre el grupo constituido por H, halo, alquilo, Ph, -COR⁵, -CO₂R⁵, -COPh, -C(O)NR⁵R⁶, -OR⁵, -NR⁵R⁶, -NO₂ y -CN.

16. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en el que cada R^4 es igual o diferente y se selecciona independientemente entre el grupo constituido por H, halo, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, Ph, Het, -COR⁵, -CO₂R⁵, -C(O)NR⁵R⁶, -OR⁵, -S(O)_pR⁵, -S(O)₂OH, -S(O)_pNR⁵R⁶, -NR⁵R⁶, -NR⁵COR⁶, -NO₂ y -CN.

17. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en el que j es 1 y R^4 se selecciona entre el grupo constituido por H, halo, alquilo, -COR⁵, -CO₂R⁵, -C(O)NR⁵R⁶, -OR⁵, -S(O)_pR⁵, -S(O)₂OH, -S(O)_pNR⁵R⁶ y -NO₂.

18. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en el que m es 0, 1, 2 ó 3.

19. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-18, en el que n es 1, 2 ó 3.

20. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-19, en el que cada R^5 y cada R^6 son iguales o diferentes y cada uno se selecciona independientemente entre el grupo constituido por H, alquilo, alquenilo y cicloalquilo.

21. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-19, en el que cada R^5 y cada R^6 son iguales o diferentes y cada uno se selecciona independientemente entre el grupo constituido por H y alquilo.

22. Un compuesto seleccionado entre el grupo constituido por:

5-Metil-7-fenil-N-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-amina;

5-Metil-7-(2-nitrofenil)-N-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-amina;

7-(2-Bromofenil)-5-metil-N-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-amina;

7-(4-Fluorofenil)-5-metil-N-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-amina;

5-Metil-7-[3-(trifluorometil)fenil]-N-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-amina;

2,2-Dimetil-N-(2-{5-metil-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-7-il}fenil)propanamida;

2,2,2-Trifluoro-N-(2-{5-metil-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-7-il}fenil)acetamida;

ES 2 326 808 T3

3-{5-Metil-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il}benzonitrilo;
 7-(3-Bromofenil)-5-metil-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
 5 7-(3-Bromotien-2-il)-5-metil-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
 7-(5-Bromopiridin-3-il)-5-metil-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
 10 3-{5-Metil-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il}benzoato de metilo;
 7-(5-Bromotien-2-il)-5-metil-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
 7-(3-Bromofenil)-*N*-[5-(etilsulfonil)-2-metoxifenil]-5-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
 15 7-(3-Bromofenil)-*N*-(3-cloro-4-morfolin-4-ilfenil)-5-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
 3-{5-Metil-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il}benzamida;
 (2*E*)-3-(3-{5-Metil-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il}fenil)prop-2-enamida;
 20 5-Metil-*N*-(4-nitrofenil)-7-fenilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
 2-{3-[(5-Metil-7-fenilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-il)amino]fenil}etanol;
 25 4-[(5-Metil-7-fenilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-il)amino]bencenosulfonamida;
 7-(2-Metoxifenil)-5-metil-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
 2-{5-Metil-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il}fenol;
 30 Acetato de 2-{5-metil-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il}fenilo;
 5-Metil-7-[4-(trifluorometil)fenil]-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
 35 *N*-Metil-*N*-[4-[(5-metil-7-fenilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-il)amino]fenil]urea;
 5-Metil-7-fenil-*N*-[3-(trifluorometil)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
 (3-{5-Metil-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il}fenil)(fenil)metanona;
 40 7-(1,3-Benzodioxol-5-il)-5-metil-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
 4-{5-Metil-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il}benzoato de metilo;
 45 5-Metil-7-(3-fenoxifenil)-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
 7-(3-Aminofenil)-5-metil-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
 7-(1*H*-Indol-2-il)-5-metil-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
 50 5-Metil-7-(5-nitro-1*H*-pirrol-2-il)-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
 5-Metil-7-(1-metil-1*H*-pirrol-2-il)-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
 55 5-Metil-7-(1-metil-1*H*-indol-3-il)-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
 7-(3-Furil)-5-metil-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
 7-(1*H*-Indol-5-il)-5-metil-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
 60 2-[(2-{5-Metil-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il}fenil)tio]benzonitrilo;
 5-Metil-7-(2-{3-(trifluorometil)fenil}amino)fenil)-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
 65 5-Metil-7-quinolin-8-il-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
 3-({5-Metil-7-[3-(trifluorometil)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-il}amino)bencenosulfonamida;

ES 2 326 808 T3

- N*-Metil-*N*-[4-({5-metil-7-[3-(trifluorometil)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-il} amino)fenil]urea;
- N*-[4-Metoxi-3-({5-metil-7-[3-(trifluorometil)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-il} amino)fenil]acetamida;
- 5 2-[3-({5-Metil-7-[3-(trifluorometil)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-il} amino)fenil]etanol;
- 4-({5-Metil-7-[3-(trifluorometil)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-il} amino)benzenosulfonamida;
- N*-[4-({5-Metil-7-[3-(trifluorometil)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-il} amino)fenil]acetamida;
- 10 *N*-[3-({5-Metil-7-[3-(trifluorometil)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-il} amino)fenil]acetamida;
- 3-({5-Metil-7-[3-(trifluorometil)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-il} amino)encilcarbamato de terc-butilo;
- 15 4-({5-Metil-7-[3-(trifluorometil)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-il} amino)fenol;
- 5-Metil-*N*-[4-(2-pirrolidin-1-iletoksi)fenil]-7-[3-(trifluorometil)fenil]-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- N*-(5-Fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-7-[3-(trifluorometil)fenil]-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- 20 *N*-{2-[4-Metoxi-3-({5-metil-7-[3-(trifluorometil)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-il} amino)fenil]etil} acetamida;
- N*-[5-(2-Aminoetil)-2-metoxifenil]-5-metil-7-[3-(trifluorometil)-fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- 25 *N*-(2,4-Dimetoxifenil)-5-metil-7-[3-(trifluorometil)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- N*-(2,5-Dimetoxifenil)-5-metil-7-[3-(trifluorometil)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- 30 5-({5-Metil-7-[3-(trifluorometil)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-il} amino)nicotinato de etilo;
- Ácido 2-{3-[(5-metil-7-fenilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-il)amino]fenil}-etanosulfónico;
- 35 5-Metil-7-[3-(1*H*-pirazol-4-iletinil)fenil]-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- Ácido 3'-{5-metil-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il}-1,1'-bifenil-3-carboxílico;
- 40 Ácido 2-amino-3-(3'-{5-metil-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il}-1,1'-bifenil-4-il)propanoico;
- 5-Metil-7-[2'-(trifluorometil)-1,1'-bifenil-3-il]-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- (2*Z*)-3-(3-{5-Metil-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il}fenil)-3-fenilprop-2-enamida;
- 45 7-(3-{[5-(Etilsulfonil)-2-metoxifenil]amino}fenil)-5-metil-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- 5-Metil-7-(3-{[4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilmetil)fenil]amino}fenil)-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- 50 7-(3-{[4-(1*H*-imidazol-1-il)fenil]amino}fenil)-5-metil-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- 7-{3-[(3-Cloro-4-morfolin-4-ilfenil)amino]fenil}-5-metil-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- 55 *N,N*-Dimetil-1-{3-[(3-{5-metil-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il}fenil)amino]fenil}-metanosulfonamida;
- 60 5-Metil-7-[3-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-amino)fenil]-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- N*-Ciclopropil-3-[(3-{5-metil-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il}fenil)amino]benzenosulfonamida;
- 65 7-(5-Bromo-2-tienil)-5-metil-*N*-[4-(metiloxi)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;

ES 2 326 808 T3

- 7-(3-Bromo-2-tienil)-5-metil-*N*-[4-(metiloxi)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- 5-Metil-*N*-[4-(metiloxi)fenil]-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- 5-Metil-7-[2-(metiloxi)fenil]-*N*-[4-(metiloxi)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- 5-Metil-7-[3-(metiloxi)fenil]-*N*-[4-(metiloxi)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- 7-(2-Clorofenil)-5-metil-*N*-[4-(metiloxi)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- 5-Metil-7-(1-metil-1*H*-indol-3-il)-*N*-[4-(metiloxi)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- 5-Metil-*N*-[4-(metiloxi)fenil]-7-(1-feniletil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- 5-Metil-7-(1-metil-1*H*-indol-2-il)-*N*-[4-(metiloxi)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- 5-Metil-*N*-[4-(metiloxi)fenil]-7-(3-tienil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- 7-(3-Furanil)-5-metil-*N*-[4-(metiloxi)fenil]imidazo-[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- 7-(2-Furanil)-5-metil-*N*-[4-(metiloxi)fenil]imidazo-[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- 7-(4-Fluorofenil)-5-metil-*N*-[4-(metiloxi)fenil]-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- 5-Metil-*N*-[4-(metiloxi)fenil]-7-(2-tienil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- 7-Ciclopropil-5-metil-*N*-[4-(metiloxi)fenil]-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- 7-Ciclohexil-5-metil-*N*-[4-(metiloxi)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- 7-(2-FluorofenilFluorofenil)-5-metil-*N*-[4-(metiloxi)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- 5-Metil-*N*,7-bis[4-(metiloxi)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- 5-Metil-*N*-[4-(metiloxi)fenil]-7-(fenilmetil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- 7-(3-Fluorofenil)-5-metil-*N*-[4-(metiloxi)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- 7-Ciclohexil-5-metil-*N*-[3,4,5-tris(metiloxi)fenil]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- 7-(Ciclohexilmetil)-5-metil-*N*-[4-(metiloxi)fenil]-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- N*-[3,4-Bis(metiloxi)fenil]-5-metil-7-fenilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- N*-[3,5-Bis(metiloxi)fenil]-5-metil-7-fenilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- N*-{4-[(5-Metil-7-fenilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-il)amino]fenil}acetamida;
- 5-Metil-*N*-[4-(metiltio)fenil]-7-fenilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- N*-(4-{[2-(Dimetilamino)etil]oxi}fenil)-5-metil-7-fenilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- 5-Metil-7-fenil-*N*-(4-{[2-(1-piperidinil)etil]-oxi}fenil)-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- N*-(3-{[2-(Dimetilamino)etil]oxi}fenil)-5-metil-7-fenilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- N*-(1-Acetil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-5-metil-7-fenilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- N*-Ciclohexil-5-metil-7-fenilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- 5-Metil-7-fenil-*N*-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- 5-Metil-*N*-(4-{[2-(4-morfolinil)etil]oxi}fenil)-7-fenilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- 5-Metil-*N*-(3-{[2-(4-morfolinil)etil]oxi}fenil)-7-fenilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;
- 5-Metil-*N*-[4-(metiloxi)fenil]-7-fenilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;

ES 2 326 808 T3

5-Metil-*N*,7-difenilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;

5-Metil-*N*-[3-(metiloxi)fenil]-7-fenilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-amina;

5 y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

23. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-22.

10

24. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 23 que comprende adicionalmente un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

15

25. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 23-24 que comprende adicionalmente un agente quimioterapéutico.

26. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-22 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una neoplasia susceptible en un animal.

20

27. Uso de acuerdo con la reivindicación 26, en el que dicha neoplasia se selecciona entre el grupo constituido por cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, linfoma, leucemia, cáncer endometrial, melanoma, cáncer de ovario, carcinoma gástrico, cáncer pancreático, carcinoma escamoso, carcinoma de la cabeza y el cuello y carcinoma esofágico.

25

28. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-22 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la proliferación celular inapropiada.

29. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-22 en la fabricación de un medicamento para inhibir la proliferación de una célula.

30

30. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-22 en la fabricación de un medicamento para inhibir la mitosis en una célula.

31. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-22 para uso en terapia.

35

32. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-22 para uso en el tratamiento de una neoplasia susceptible en un animal.

33. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-22 para uso en el tratamiento de la proliferación celular inapropiada en un animal.

40

34. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-22 para uso en la inhibición de la proliferación de una célula.

45

35. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-22 para uso en la inhibición de la mitosis en una célula.

50

55

60

65

ES 2 326 808 T3

LISTA DE SECUENCIAS

<110> SmithKline Beecham Corporation

5 <120> COMPUESTOS DE IMIDAZOTRIAZINA

<130> PR60156

10 <140> por asignar
<141>

<150> 60/459.293

15 <151> 01-04-2003

<160> 2

20 <170> FastSEQ para Windows Versión 4.0

<210> 1

<211> 11

25 <212> PRT

<213> células T. ni infectadas con baculovirus

<400> 1

30

Met Lys Lys Gly His His His His His His Asp
1 5 10

35

<210> 2

<211> 9

<212> PRT

40 <213> células T. ni infectadas con baculovirus

<400> 2

45

Ser Phe Asn Asp Thr Leu Asp Phe Asp
1 5

50

55

60

65