

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 378 513**

51 Int. Cl.:
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09786799 .8**
96 Fecha de presentación: **04.08.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2328890**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **08.06.2011**

54 Título: **Compuestos 2-heterocicilamino piracinas sustituidas en posición 6 como inhibidores de CHK-1**

30 Prioridad:
06.08.2008 US 86732 P
29.07.2009 US 229428 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
13.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
13.04.2012

73 Titular/es:
Pfizer Inc.
235 East 42nd Street
New York, NY 10017, US

72 Inventor/es:
NINKOVIC, Sacha;
BRAGANZA, John Frederick;
COLLINS, Michael Raymond;
KATH, John Charles;
LI, Hui y
RICHTER, Daniel Tyler

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

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).

ES 2 378 513 T3

DESCRIPCIÓN

Compuestos 2-heterocicilamino piracinas sustituidas en posición 6 como inhibidores de CHK-1.

Campo de la invención

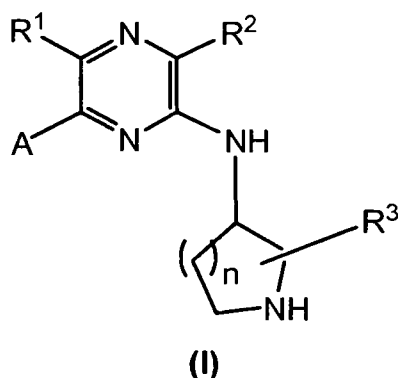
5 La presente invención se refiere a compuestos y a sales de los mismos farmacéuticamente aceptables, a su síntesis y a su uso como moduladores o inhibidores del punto de control quinasa 1 (CHK-1). Los compuestos de la presente invención son útiles para modular (por ejemplo inhibir) la actividad de CHK-1 y para el tratamiento de enfermedades o afecciones mediadas por CHK-1, tales como, por ejemplo, patologías asociadas con el crecimiento celular anómalo tal como cáncer.

Antecedentes

10 En la técnica se conoce bien que el punto de control quinasa 1 (CHK-1) que es una de las enzimas importantes que están implicadas en el mantenimiento del orden y fidelidad de sucesos en el ciclo celular y para la terapia contra el cáncer se han propuesto inhibidores de CHK-1. (Science, 277, 1501-1505 (1997); Science, 277, 1497-1501 (1997)). (Cell, 91, 865-867 (1997); Science, 277, 1450-1451 (1997); Nature, 363, 368-371 (1993); Molec. Biol. Cell, 5, 147-160 (1994)). Flaggs, G. y. col. (1997) Current Biology 7:977-986; Patentes de Estados Unidos N^{os} 6.967.198, 6.413.755, 6.383.744 y 6.211.164; y Publicaciones Internacionales N^{os} WO 01/16306, WO 01/21771, WO 00/16781, WO 02/070494 y WO 03/093297; y Tao, L. (2006) Anti-Cancer Agents in Med. Chem. 6: 377-388).

Sumario de la Invención

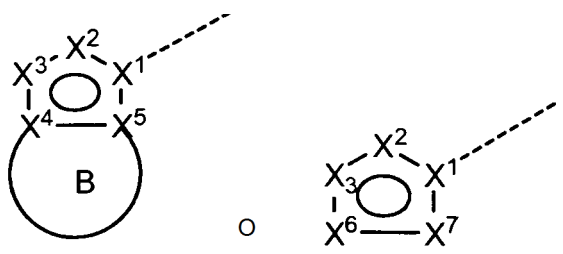
La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I)



20 en la que,

n es 0, 1 ó 2; preferentemente n es 1 ó 2, más preferentemente, n es 2;

A es de la estructura



y A está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-6 R⁴;

25 X¹, X², X³, X⁴ y X⁵ forman un heteroarilo de 5 miembros que tiene 1-4 átomos de nitrógeno en el anillo;
X¹, X², X³, X⁶ y X⁷ forman un heteroarilo de 5 miembros que tiene 1-4 átomos de nitrógeno en el anillo;

X¹ es N o C;

X² es N, NH o CH;

X³ es N;

30 cada uno de X⁴ y X⁵ es independientemente N o C;

cada uno de X⁶ y X⁷ es independientemente N, NH o CH;

B junto con X⁴ y X⁵ forman un anillo seleccionado entre fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterociclilo de 5-6

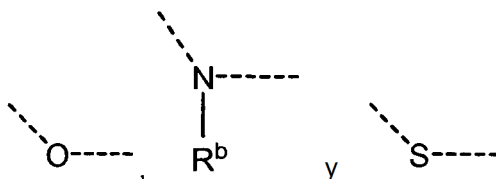
miembros, cicloalquilo C₃-C₆ y cicloalquenilo C₅-C₆, cada uno de dichos heteroarilo de 5-6 miembros y heterociclilo de 5-6 miembros tiene 1-3 heteroátomos en el anillo seleccionados entre N, O y S;

cada uno de R¹ y R² se selecciona independientemente entre hidrógeno, flúor, cloro, -CN, -OR^b, -N(R^b)₂ y alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con 1-6 grupos seleccionados entre flúor, cloro y -CN;

R³ representa 1-6 sustituyentes opcionales seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en -oxo- y R⁰; dos R³ unidos al mismo átomo del anillo, junto con el átomo del anillo al que están unidos, pueden formar un anillo seleccionado entre cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquenilo C₅-C₆ y heterociclilo de 3-6 miembros; cada uno de dichos cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquenilo C₅-C₆ y heterociclilo de 3-6 miembros está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-5 grupos seleccionados entre -oxo- y R^w;

dos R³ unidos a dos átomos adyacentes en el anillo, junto con los átomos de anillo a los que están unidos, pueden formar un anillo condensado seleccionado entre cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquenilo C₅-C₆, heterociclilo de 3-6 miembros, fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros; dichos cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquenilo C₅-C₆, heterociclilo de 3-6 miembros, fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-5 grupos seleccionados entre oxo y R^w;

dos R³ unidos a, dos átomos diferentes en el anillo con un átomo del anillo entre ellos, pueden formar un alquileo C₁-C₄, un heteroalquileo de 2-4 miembros, o un dirradical seleccionado entre el grupo que consiste en:



dicho alquileo C₁-C₄, heteroalquileo de 2-4 miembros y dirradical junto con el azetidino (cuando n es 0), pirrolidino (cuando n es 1) o el piperidino (cuando n es 2) forman un sistema de anillos puenteado bicíclico, teniendo dicho sistema de anillos puenteado bicíclico un total de 6-9 átomos en el anillo con 1-3 de los átomos en el anillo seleccionados entre O, N y S; el alquileo C₁-C₄ o a heteroalquileo de 1-4 miembros está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-5 grupos seleccionados entre -oxo- y R^w;

cada R⁴ es independientemente R⁰;

cada R⁰ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en **(a)** flúor, cloro y -CN; **(b)** alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ y alquinilo C₂-C₆, cada uno de los mismos está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-6 grupos seleccionados entre flúor, cloro y CN; **(c)** cicloalquilo C₃-C₆, -L-(cicloalquilo C₃-C₆), heterociclilo de 4-6 miembros, -L-(heterociclilo de 4-6 miembros), fenilo, -L-fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, -L-(heteroarilo de 5-6 miembros), cicloalquenilo C₅-C₆, -L-(cicloalquenilo C₅-C₆), en el que cada cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterociclilo de 4-6 miembros y cicloalquenilo C₅-C₆ está opcional e independientemente sustituido adicionalmente con 1-6 R^x; **(d)** -N(R^a)₂, -L-N(R^a)₂; **(e)** -OR^a, -L-OR^a; **(f)** -O-L-N(R^a)₂, -N(R^b)-L-OR^a, -L-O-L-N(R^a)₂, -L-N(R^b)-L-OR^a; **(g)** -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)₂, -L-C(O)R^a, -L-C(O)OR^a, -L-C(O)N(R^a)₂; **(h)** -N(R^b)-(L)_p-C(O)R^a, -N(R^b)-(L)_p-C(O)OR^a, -N(R^b)-(L)_p-C(O)N(R^a)₂, -L-N(R^b)-(L)_p-C(O)R^a, -L-N(R^b)-(L)_p-C(O)OR^a, -L-N(R^b)-(L)_p-C(O)N(R^a)₂; **(i)** -O-(L)_p-C(O)R^a, -O-(L)_p-C(O)OR^a, -O-(L)_p-C(O)N(R^a)₂, -L-O-(L)_p-C(O)R^a, -L-O-(L)_p-C(O)OR^a, -L-O-(L)_p-C(O)N(R^a)₂; **(j)** -S(O)₂R^a, -S(O)₂OR^a, -S(O)₂N(R^a)₂, -L-S(O)₂R^a, -L-S(O)₂OR^a, -L-S(O)₂N(R^a)₂; **(k)** -O-(L)_p-S(O)R^a, -O-(L)_p-S(O)₂O-R^a, -O-(L)_p-S(O)₂N(R^a)₂, -L-O-(L)_p-S(O)R^a, -L-O-(L)_p-S(O)₂O-R^a, -L-O-(L)_p-S(O)₂N(R^a)₂; **(l)** -N(R^b)-(L)_p-S(O)₂R^a, -N(R^b)-(L)_p-S(O)₂O-R^a, -N(R^b)-(L)_p-S(O)₂N(R^a)₂, -L-N(R^b)-(L)_p-S(O)₂R^a, -L-N(R^b)-(L)_p-S(O)₂O-R^a, -L-N(R^b)-(L)_p-S(O)₂N(R^a)₂; y **(m)** -C(R^a)=N-CN, -L-C(R^a)=N-CN;

cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en **(a)** hidrógeno, alquilo C₁-C₆ y perfluoroalquilo C₁-C₆; **(b)** alquilo C₁-C₆ sustituido adicionalmente con 1-2 grupos seleccionados entre flúor, cloro, -CN, -OR^b y -N(R^b)₂; **(c)** alquenilo C₂-C₆ y alquinilo C₂-C₆, cada uno de los mismos está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-3 grupos seleccionados entre flúor, cloro, -CN, -OR^b y -N(R^b)₂; **(d)** -(alquileo C₁-C₆)_p-(cicloalquilo C₃-C₆), -(alquileo C₁-C₆)_p-fenilo, -(alquileo C₁-C₆)_p-(heteroarilo de 5-6 miembros), -(alquileo C₁-C₆)_p-(heterociclilo de 4-6 miembros), -(alquileo C₁-C₆)_p-(cicloalquenilo C₅-C₆), en el que cada alquileo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-3 grupos seleccionados entre flúor, cloro y -CN, en el que cada uno de dichos cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterociclilo de 4-6 miembros y cicloalquenilo C₅-C₆ está opcional e independientemente sustituido adicionalmente con 1-3 R^y;

o dos R^a conectados al mismo nitrógeno forman un heterociclilo de 3-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros, dicho heterociclilo de 3-10 miembros y dicho heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-3 R^z;

cada L es independientemente alquileo C₁-C₆, alquenileno C₂-C₆ o alquinileno C₂-C₆ y cada L está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-3 grupos seleccionados entre flúor, cloro, OH y -CN;

cada R^w, R^x, R^y y R^z se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en

(i) flúor, cloro, -CN, -OR^b, alquilo C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₃, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆ y -N(R^b)₂; **(ii)** alquilo C₁-C₆ adicionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados entre flúor, cloro, -CN, -OR^b y -N(R^b)₂; **(iii)** -C(O)-R^b, -C(O)OR^b, -C(O)-N(R^b)₂; **(iv)** -N(R^b)-C(O)-R^b, -N(R^b)-C(O)OR^b, -N(R^b)-C(O)-N(R^b)₂; **(v)** -O-C(O)-R^b, -O-C(O)OR^b, -O-C(O)-N(R^b)₂; **(vi)** -S(O)₂-R^b, -S(O)₂-O-R^b, -S(O)₂-N(R^b)₂; **(vii)** -N(R^b)-S(O)₂-R^b, -N(R^b)-

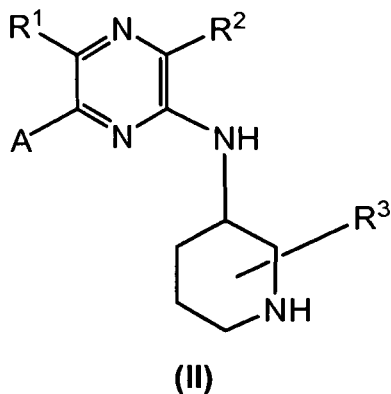
$S(O)_2-O-R^b$, $-N(R^b)-S(O)_2-N(R^b)_2$; y (viii) $-O-S(O)_2-R^b$, $-O-S(O)_2-O-R^b$, $-O-S(O)_2-N(R^b)_2$;

cada R^b se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_3 , perfluoroalquilo C_1-C_3 y alquilo C_1-C_3 adicionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados entre flúor, cloro y CN;

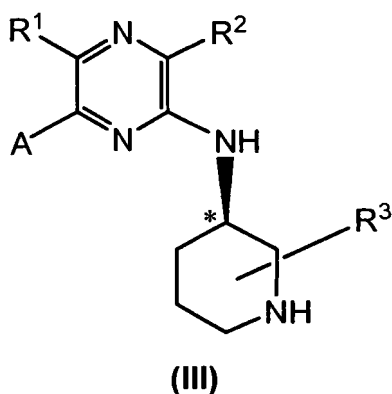
5 cada p es independientemente 0 ó 1;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización preferida, la invención proporciona un compuesto de fórmula II, y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

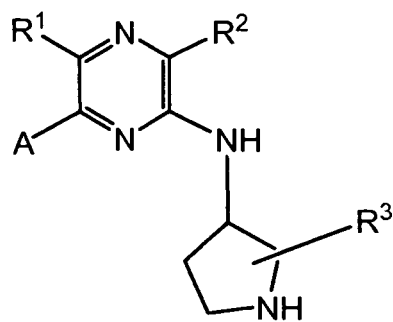


10 En otra realización preferida, la invención proporciona un compuesto de fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



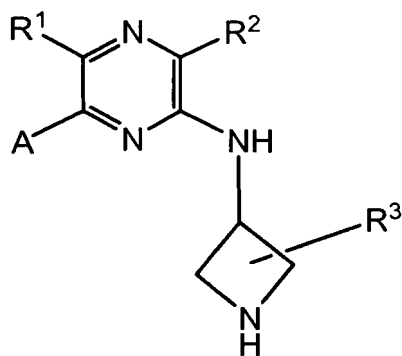
15 en la que la estereoquímica del centro quiral marcado con "*" es la estereoquímica absoluta como se indica en la fórmula (III). En un aspecto de esta realización, el compuesto tiene 80% o superior, preferentemente 90% o superior, más preferentemente 95% o superior, e incluso más preferentemente 99% o superior, de exceso enantiomérico con respecto a la estereoquímica absoluta indicada en la fórmula III anterior.

En otra realización preferida, la invención proporciona un compuesto de fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



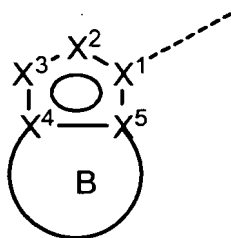
(IV).

En otra realización preferida, la invención proporciona un compuesto de fórmula V, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



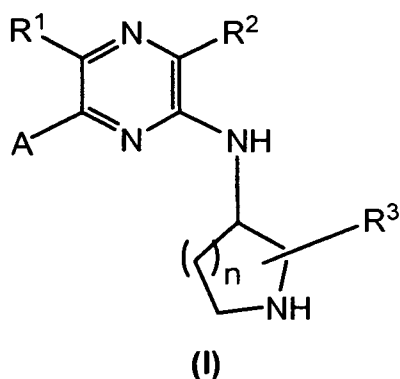
(V)

- 5 En un aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, A es



y A está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-6 R^4 .

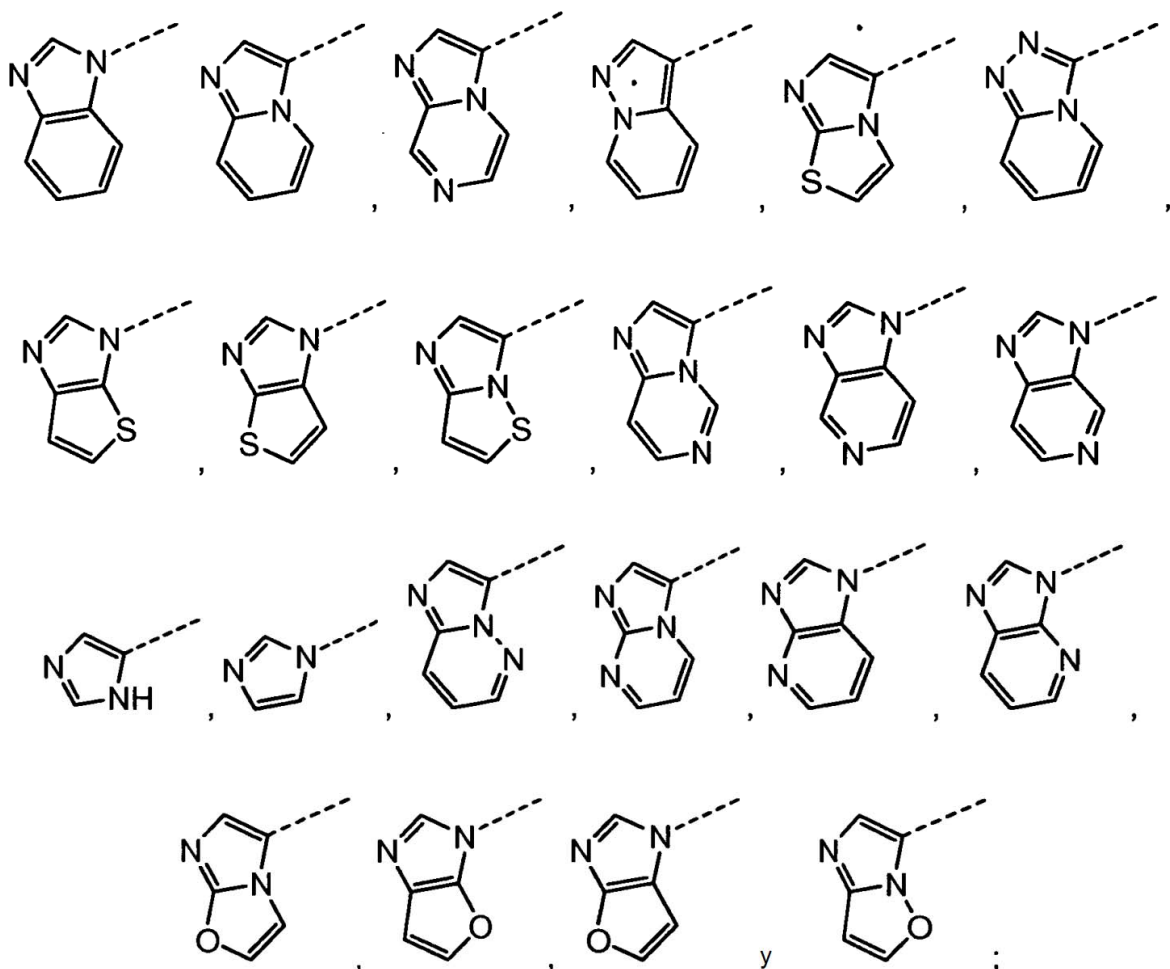
En otra realización preferida, la invención proporciona un compuesto de fórmula I,



en la que,

n es 0, 1 ó 2, preferentemente, n es 1 ó 2, más preferentemente n es 2; A es un heteroarilo seleccionado entre el

5



y A está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-5 R^4 ;
 cada uno de R^1 y R^2 se selecciona independientemente entre hidrógeno, flúor, cloro, -CN, -OR^b, -N(R_b)² y alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con 1-6 grupos seleccionados entre flúor, cloro y -CN;
 R^3 representa 1-6 sustituyentes opcionales seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en oxo- y R⁰;
 cada R⁴ es independientemente R⁰;
 cada R⁰ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en (a) flúor, cloro y -CN; (b) alquilo C₁-C₆,
 10 opcionalmente adicionalmente sustituido con 1-6 grupos seleccionados entre flúor, cloro y CN; (c) cicloalquilo C₃-

C₆, -L-(cicloalquilo C₃-C₆), heterociclilo de 4-6 miembros, -L-(heterociclilo de 4-6 miembros), en el que cada cicloalquilo C₃-C₆ y heterociclilo de 4-6 miembros está opcional e independientemente sustituido adicionalmente con 1-6 R^x; **(d)** -N(R^a)₂, -L-N(R^a)₂; **(e)** -OR^a, -L-OR^a; y **(g)** -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)₂, -L-C(O)R^a, -L-C(O)OR^a, -L-C(O)N(R^a)₂;

cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en **(a)** hidrógeno, alquilo C₁-C₆ y perfluoroalquilo C₁-C₆; **(b)** alquilo C₁-C₆ adicionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados entre flúor, cloro, -CN, -OR^b y -N(R^b)₂; **(d)** -(alquilenos C₁-C₆)_p-(cicloalquilo C₃-C₆), -(alquilenos C₁-C₆)_p-(heterociclilo de 4-6 miembros), en el que cada alquilenos C₁-C₆ está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-3 grupos seleccionados entre flúor, cloro y -CN, en el que cada uno de dichos cicloalquilo C₃-C₆ y heterociclilo de 4-6 miembros está opcional e independientemente sustituido adicionalmente con 1-3 R^y; o dos R^a conectados al mismo nitrógeno forman un heterociclilo de 3-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros, dicho heterociclilo de 3-10 miembros y dicho heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-3 R^z; cada L es independientemente alquilenos C₁-C₆ opcionalmente adicionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados entre flúor, cloro, OH y -CN;

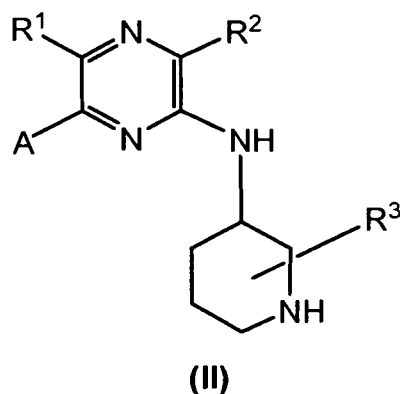
cada R^w, R^x, R^y y R^z se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en

- (i)** flúor, cloro, -CN, -OR^b, alquilo C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₃, alquilenos C₂-C₆, alquilenos C₂-C₆ y -N(R^b)₂;
- (ii)** alquilo C₁-C₆ adicionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados entre flúor, cloro, -CN, -OR^b y -N(R^b)₂;
- (iii)** -C(O)-R^b, -C(O)OR^b, -C(O)-N(R^b)₂; y

cada R^b se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₃, perfluoroalquilo C₁-C₃ y alquilo C₁-C₃ adicionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados entre flúor, cloro y CN;

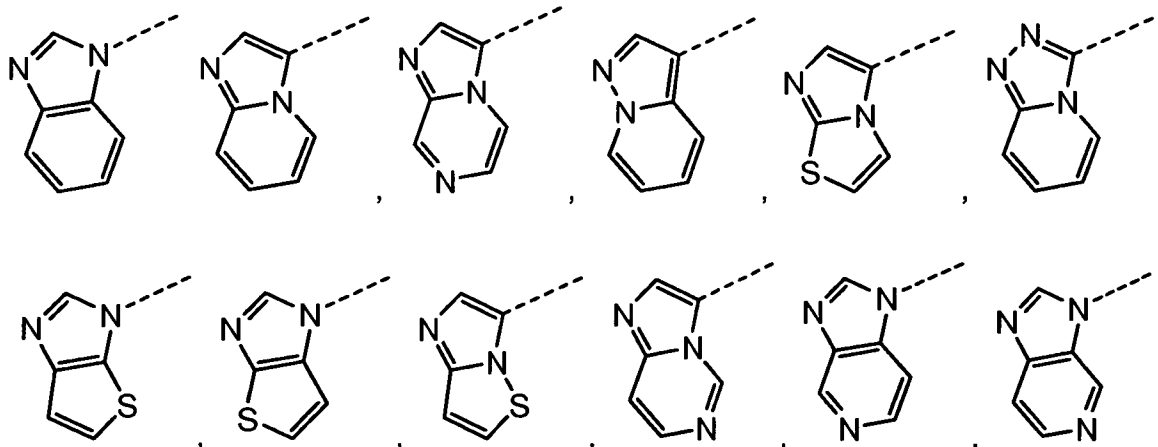
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

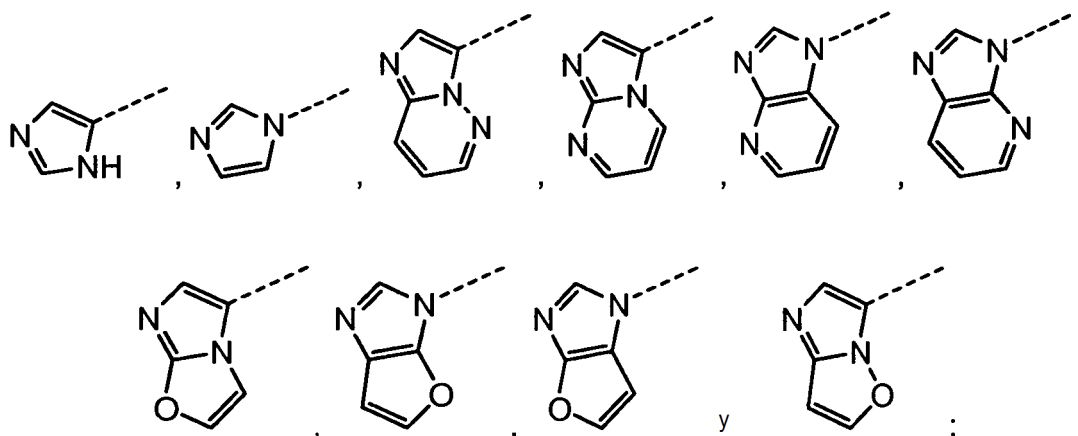
En otra realización preferida, la invención proporciona compuesto de fórmula II,



en la que,

A es un heteroarilo seleccionado entre el grupo que consiste en





A está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-5 R^4 ;

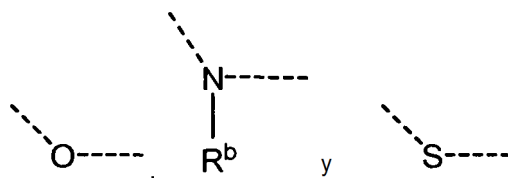
cada uno de R^1 y R^2 se selecciona independientemente entre hidrógeno, flúor, cloro, -CN, -OR^b, -N(R_b)² y alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con 1-6 grupos seleccionados entre flúor, cloro y -CN;

R^3 representa 1-6 sustituyentes opcionales seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en oxo- y R⁰; además, dos de los R^3 también pueden

(i) dos R^3 unidos al mismo átomo del anillo, junto con el átomo del anillo al que están unidos, también pueden formar un anillo seleccionado entre cicloalquilo C₃-C₆, cicloalqueno C₅-C₆ y heterociclilo 3-6 miembros; cada uno de dichos cicloalquilo C₃-C₆, cicloalqueno C₅-C₆ y heterociclilo de 3-6 miembros está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-5 grupos seleccionados entre oxo- y R^w; o

(ii) dos R^3 unidos a dos átomos adyacentes en el anillo, junto con los átomos en el anillo a los que están unidos, también pueden formar un anillo condensado seleccionado entre cicloalquilo C₃-C₆, cicloalqueno C₅-C₆, heterociclilo de 3-6 miembros, fenilo, heteroarilo 5-6 miembros; dicho cicloalquilo C₃-C₆, cicloalqueno C₅-C₆, heterociclilo de 3-6 miembros, fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-5 grupos seleccionados entre oxo- y R^w; o

(iii) dos R^3 unidos a dos átomos diferentes en el anillo con un átomo del anillo entre ellos, pueden formar un alqueno C₁-C₄, un heteroalqueno de 2-4 miembros o un dirradical seleccionado entre el grupo que consiste en:



dicho alqueno C₁-C₄, heteroalqueno de 2-4 miembros y dirradical junto con el piperidinilo (cuando n es 2) forman un sistema de anillos puenteado bicíclico, teniendo dicho sistema de anillos puenteado bicíclico un total de 6-9 átomos en el anillo con 1-3 de los átomos en el anillo seleccionados entre N, O y S; el alqueno C₁-C₄ o un heteroalqueno de 1-4 miembros está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-5 grupos seleccionados entre oxo- y R^w;

cada R^4 es independientemente R⁰;

cada R⁰ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en **(a)** flúor, cloro y -CN; **(b)** alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆ y alquino C₂-C₆, cada uno de los mismos está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-6 grupos seleccionados entre flúor, cloro y CN; **(c)** cicloalquilo C₃-C₆, -L-(cicloalquilo C₃-C₆), heterociclilo de 4-6 miembros, -L-(heterociclilo 4-6 miembros), fenilo, -L-fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, -L-(heteroarilo de 5-6 miembros), cicloalqueno C₅-C₆, -L-(cicloalqueno C₅-C₆), en el que cada cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterociclilo de 4-6 miembros y cicloalqueno C₅-C₆ está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-6 R^x; **(d)** -N(R^a)₂, -L-N(R^a)₂; **(e)** -OR^a, -L-OR^a; **(f)** -O-L-N(R^a)₂, -N(R^b)-L-OR^a, -L-O-L-N(R^a)₂, -L-N(R^b)-L-OR^a; **(g)** -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)₂, -L-C(O)R^a, -L-C(O)OR^a, -L-C(O)N(R^a)₂; **(h)** -N(R^b)-(L)_p-C(O)R^a, -N(R^b)-(L)_p-C(O)OR^a, -N(R^b)-(L)_p-C(O)N(R^a)₂, -L-N(R^b)-(L)_p-C(O)R^a, -L-N(R^b)-(L)_p-C(O)OR^a, -L-N(R^b)-(L)_p-C(O)N(R^a)₂; **(i)** -O-(L)_p-C(O)R^a, -O-(L)_p-C(O)N(R^a)₂, -O-(L)_p-C(O)O-R^a, -L-O-(L)_p-C(O)R^a, -L-O-(L)_p-C(O)N(R^a)₂, -L-O-(L)_p-C(O)O-R^a; y **(m)** -C(R^a)=N-CN, -L-C(R^a)=N-CN; cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en **(a)** hidrógeno, alquilo C₁-C₆ y perfluoroalquilo C₁-C₆;

(b) alquilo C₁-C₆ adicionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados entre flúor, cloro, -CN, -OR^b y -N(R^b)₂; **(c)** alqueno C₂-C₆ y alquino C₂-C₆, cada uno de los mismos está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-3 grupos seleccionados entre flúor, cloro, -CN, -OR^b y -N(R^b)₂; **(d)** -(alqueno C₁-C₆)_p-(cicloalquilo C₃-C₆), -(alqueno C₁-C₆)_p-fenilo, -(alqueno C₁-C₆)_p-(heteroarilo de 5-6 miembros), -(alqueno C₁-C₆)_p-(heterociclilo de 4-

6 miembros), -(alquileo C₁-C₆)_p-(cicloalqueno C₅-C₆), en el que cada alquileo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-3 grupos seleccionados entre flúor, cloro y -CN, en el que cada uno de dichos

cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterociclilo de 4-6 miembros y cicloalqueno C₅-C₆ está opcional e independientemente sustituido adicionalmente con 1-3 R^y;

o dos R^a conectados al mismo nitrógeno forman un heterociclilo de 3-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros, dicho heterociclilo de 3-10 miembros y dicho heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-3 R^z;

cada L es independientemente alquileo C₁-C₆ y alquienilo C₂-C₆, y cada L está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-3 grupos seleccionados entre flúor, cloro, OH y -CN;

cada R^w, R^x, R^y y R^z se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en

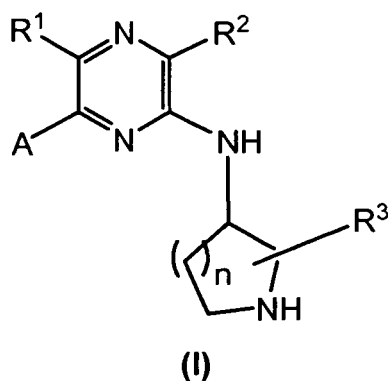
(i) flúor, cloro, -CN, -OR^b, alquilo C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₃, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆ y -N(R^b)₂; (ii) alquilo C₁-C₆ adicionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados entre flúor, cloro, -CN, -OR^b y -N(R^b)₂; (iii) -C(O)-R^b, -C(O)OR^b, -C(O)-N(R^b)₂; (iv) -N(R^b)-C(O)-R^b, -N(R^b)-C(O)OR^b, -N(R^b)-C(O)-N(R^b)₂; (v) -O-C(O)-R^b, -O-C(O)OR^b, -O-C(O)-N(R^b)₂;

cada R^b se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₃, perfluoroalquilo C₁-C₃ y alquilo C₁-C₃ adicionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados entre flúor, cloro y CN;

cada p es independientemente 0 ó 1;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

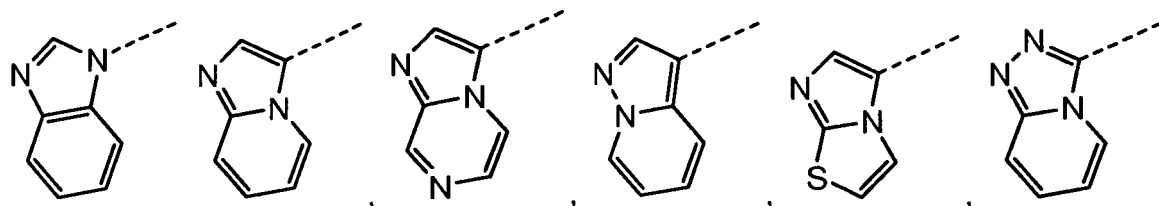
En otra realización preferida, la invención proporciona compuesto de fórmula I,

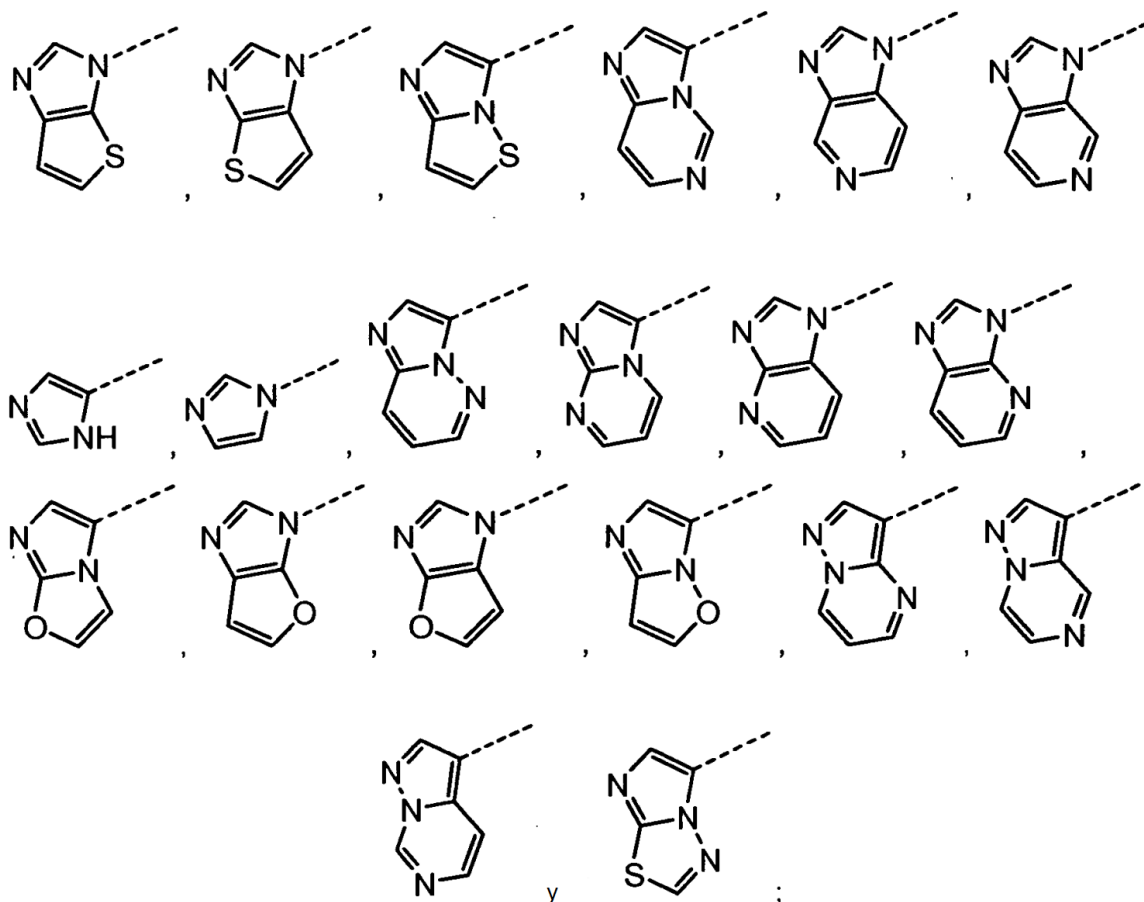


en la que,

n es 1 ó 2, preferentemente n es 2;

A es un heteroarilo seleccionado entre el grupo que consiste en



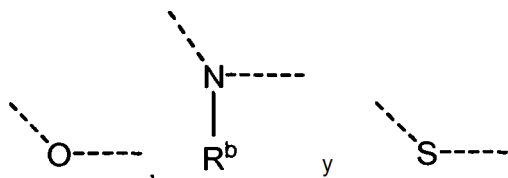


A está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-5 R^4 ;

R^1 es hidrógeno;

R^2 se selecciona entre hidrógeno, flúor, cloro, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^b$, y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$;

5 R^3 representa 1-6 sustituyentes opcionales seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en oxo- y R^0 ; además, cuando n es 2, dos R^3 unidos a, dos átomos diferentes en el anillo con un átomo del anillo entre ellos, pueden formar un alqueno $\text{C}_1\text{-C}_4$, un heteroalqueno de 2-4 miembros o un dirradical seleccionado entre el grupo que consiste en:



10 dichos alqueno $\text{C}_1\text{-C}_4$, heteroalqueno de 2-4 miembros y dirradical junto con el piperidinilo (cuando n es 2) forman un sistema de anillos puenteado bicíclico, teniendo dicho sistema de anillos puenteado bicíclico un total de 6-9 átomos en el anillo con 1-3 de los átomos en el anillo seleccionados entre N, O y S; el alqueno $\text{C}_1\text{-C}_4$ o un heteroalqueno de 1-4 miembros está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-5 grupos seleccionados entre oxo- y R^w ;

15 cada R^4 es independientemente R^0 ;

20 cada R^0 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en (a) flúor, cloro y $-\text{CN}$; (b) alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_6$ y alquino $\text{C}_2\text{-C}_6$, cada uno de los mismos está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-6 grupos seleccionados entre flúor, cloro y CN ; (c) cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, $-\text{L}(\text{cicloalquilo } \text{C}_3\text{-C}_6)$, heterociclilo de 4-6 miembros, $-\text{L}(\text{heterociclilo de 4-6 miembros})$, en el que cada cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$ y heterociclilo de 4-6 miembros está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-6 R^x ; (d) $-\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{L-N}(\text{R}^a)_2$; (e) $-\text{OR}^a$, $-\text{L-OR}^a$; y (f) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{L-C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{L-C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{L-C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$; cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en (a) hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ y perfluoroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$; y (b) alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ adicionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados entre flúor, cloro, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^b$ y $-\text{N}(\text{R}^b)_2$; (c) $-(\text{alqueno } \text{C}_1\text{-C}_6)_p$ (cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$), $-(\text{alqueno } \text{C}_1\text{-C}_6)_p$ (heterociclilo de 4-6 miembros), en el que cada alqueno $\text{C}_1\text{-C}_6$ está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-3 grupos seleccionados entre flúor, cloro y $-\text{CN}$, en el que cada uno de dichos cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, heterociclilo de 4-6 miembros está opcional e independientemente sustituido

adicionalmente con 1-3 R^y ; o dos R^a conectados al mismo nitrógeno forman un heterociclilo de 3-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros, dicho heterociclilo de 3-10 miembros y dicho heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-3 R^z ; cada L es independientemente alquileo C_1-C_6 y cada L está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-3 grupos seleccionados entre flúor, cloro, OH y -CN;

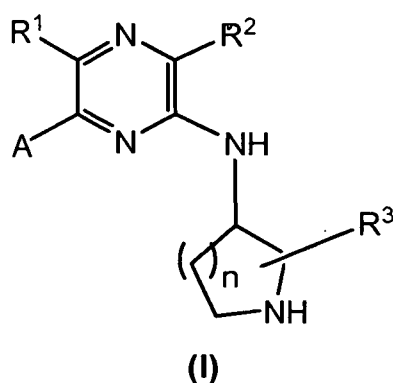
5 cada R^w , R^x , R^y y R^z se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en (i) flúor, cloro, -CN, $-OR^b$, alquilo C_1-C_6 , perfluoroalquilo C_1-C_3 y $-N(R^b)_2$; (ii) alquilo C_1-C_6 adicionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados entre flúor, cloro, -CN, $-OR^b$ y $-N(R^b)_2$;

10 cada R^b se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_3 , perfluoroalquilo C_1-C_3 y alquilo C_1-C_3 adicionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados entre flúor, cloro y CN;

cada p es independientemente 0 ó 1;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

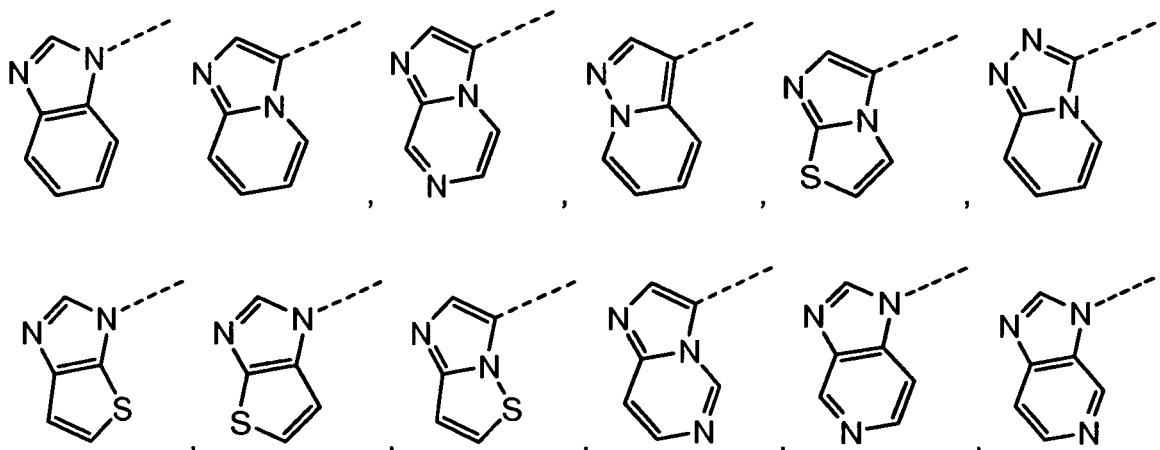
En otra realización preferida, la invención proporciona compuesto de fórmula I,

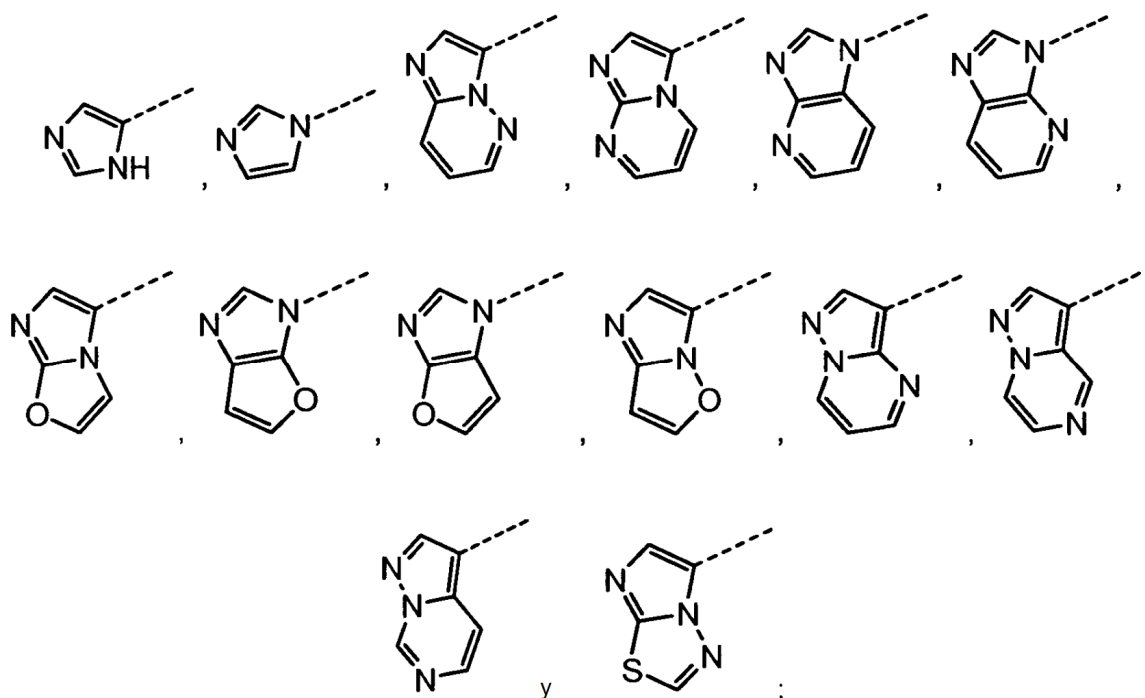


15 en la que,

n es 1 ó 2, preferentemente n es 2;

A es un heteroarilo seleccionado entre el grupo que consiste en





A está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-5 R^4 ;

R^1 es hidrógeno;

R^2 se selecciona entre hidrógeno, flúor, cloro, -CN, -OR^b y alquilo C_1-C_3 ;

5 R^3 representa 1-6 sustituyentes opcionales seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en -oxo- y R^0 ;

cada R^4 es independientemente R^0 ;

cada R^0 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en (a) flúor, cloro y -CN; (b) alquilo C_1-C_6 opcionalmente adicionalmente sustituido con 1-6 grupos seleccionados entre flúor, cloro y CN; (c) cicloalquilo C_3-C_6 , -L-(cicloalquilo C_3-C_6), heterociclilo de 4-6 miembros, -L-(heterociclilo de 4-6 miembros), en el que cada

10 cicloalquilo C_3-C_6 y heterociclilo de 4-6 miembros está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-6 R^x ; (d) -OR^a, -L-OR^a; y (e) -C(O)N(R^a)₂, -L-C(O)N(R^a)₂; cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que

consiste en (a) hidrógeno, alquilo C_1-C_6 y perfluoroalquilo C_1-C_6 ; y (b) alquilo C_1-C_6 adicionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados entre flúor, cloro, -CN, -OR^b y -N(R^b)₂; (c) -(alquilenos C_1-C_6)_p-(cicloalquilo C_3-C_6), -

15 (alquilenos C_1-C_6)_p-(heterociclilo de 4-6 miembros), en el que cada alquilenos C_1-C_6 está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-3 grupos seleccionados entre flúor, cloro y -CN, en el que cada uno de dichos cicloalquilo C_3-C_6 , heterociclilo de 4-6 miembros está opcional e independientemente sustituido adicionalmente con 1-3 R^y ; o

dos R^a conectados al mismo nitrógeno forman un heterociclilo de 3-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros, dicho heterociclilo de 3-10 miembros y dicho heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido

20 adicionalmente con 1-3 R^z ; cada L es independientemente alquilenos C_1-C_6 y cada L está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-3 grupos seleccionados entre flúor, cloro, OH y -CN;

cada R^w , R^x , R^y y R^z se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en

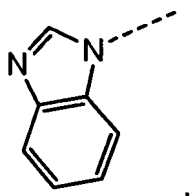
(i) flúor, cloro, -CN, -OR^b y alquilo C_1-C_6 ; (ii) alquilo C_1-C_6 adicionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados entre flúor, cloro y -CN;

25 cada R^b se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_1-C_3 ;

cada p es independientemente 0 ó 1;

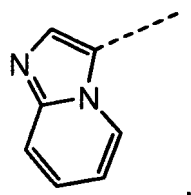
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En un aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, A es



y A está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-5 R⁴.

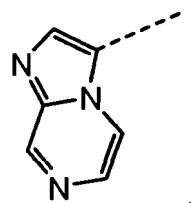
En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, A es



5

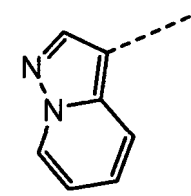
y A está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-5 R⁴.

En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, A es



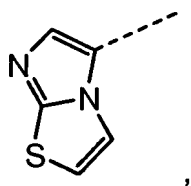
10 y A está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-4 R⁴.

En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, A es



y A está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-5 R⁴.

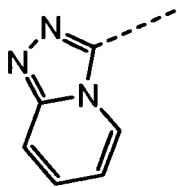
15 En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, A es



y A está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-3 R⁴.

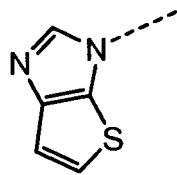
En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y

junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, A es



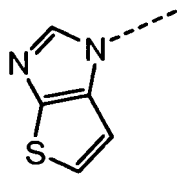
y A está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-4 R⁴.

5 En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, A es



y A está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-3 R⁴.

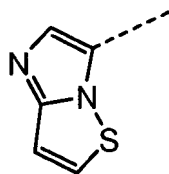
En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, A es



10

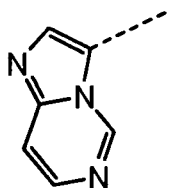
y A está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-3 R⁴.

En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, A es



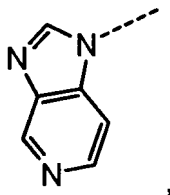
15 y A está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-3 R⁴.

En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, A es



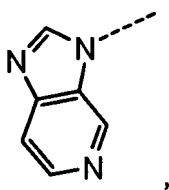
y A está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-4 R⁴.

En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, A es



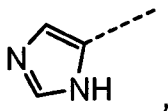
y A está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-4 R⁴.

- 5 En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, A es



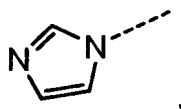
y A está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-4 R⁴.

- 10 En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, A es



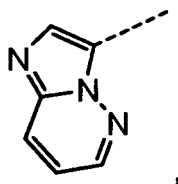
y A está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-3 R⁴.

En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, en el que A es



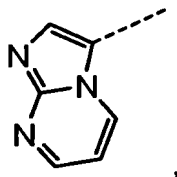
- 15 y A está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-3 R⁴.

En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, en el que A es



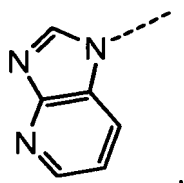
- 20 y A está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-4 R⁴.

En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, en el que A es



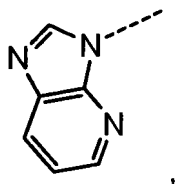
y A está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-4 R^4 .

- 5 En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, A es



y A está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-4 R^4 .

- 10 En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, A es



y A está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-4 R^4 .

En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, R^1 es hidrógeno,

- 15 En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, R^1 se selecciona entre hidrógeno, flúor, cloro y -CN.

En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, R^1 es alquilo C_1-C_3 .

- 20 En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, R^1 es alquilo C_1-C_3 adicionalmente sustituido con 1-6 flúor.

- 25 En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, R^1 es alquilo C_1-C_3 adicionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados entre cloro y -CN.

En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, R^1 es $-OR^b$.

En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, R^1 es $-N(R^b)_2$.

- 30 En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, R^2 es hidrógeno.

En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y

junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, R^2 se selecciona entre hidrógeno, flúor, cloro y -CN.

En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, R^2 es alquilo C_1-C_3 .

- 5 En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, R^2 es alquilo C_1-C_3 adicionalmente sustituido con 1-6 flúor.

- 10 En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, R^2 es alquilo C_1-C_3 adicionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados entre cloro y -CN.

En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, R^2 es $-OR^b$.

En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, R^2 es $-N(R^b)_2$.

- 15 En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, R^1 es hidrógeno y R^2 es hidrógeno.

En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, A está adicionalmente sustituido con 1-3 R^4 seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 y CF_3 .

- 20 En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, A está adicionalmente sustituido con 1-3 R^4 seleccionados entre el grupo que consiste en

- (a) flúor, cloro y -CN; y
- (b) alquilo C_1-C_6 opcionalmente adicionalmente sustituido con 1-6 grupos seleccionados entre flúor, cloro y CN.

- 25 En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, A está adicionalmente sustituido con 1-3 R^4 seleccionados entre el grupo que consiste en

- 30 (a) flúor, cloro y -CN;
(b) alquilo C_1-C_6 , opcionalmente adicionalmente sustituido con 1-6 grupos seleccionados entre flúor, cloro y CN;
y
(c) cicloalquilo C_3-C_6 , -L-(cicloalquilo C_3-C_6), heterociclilo de 4-6 miembros, -L-(heterociclilo de 4-6 miembros), en el que cada cicloalquilo C_3-C_6 y heterociclilo de 4-6 miembros está opcional e independientemente sustituido adicionalmente con 1-6 R^x .

- 35 En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, A está adicionalmente sustituido con 1-3 R^4 seleccionados entre el grupo que consiste en

- 40 (a) flúor, cloro y -CN;
(b) alquilo C_1-C_6 , opcionalmente adicionalmente sustituido con 1-6 grupos seleccionados entre flúor, cloro y CN;
y
(d) $-N(R^a)_2$, $-L-N(R^a)_2$.

En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, A está adicionalmente sustituido con 1-3 R^4 seleccionados entre el grupo que consiste en

- 45 (a) flúor, cloro y -CN;
(b) alquilo C_1-C_6 opcionalmente adicionalmente sustituido con 1-6 grupos seleccionados entre flúor, cloro y CN; y
(e) $-OR^a$, $-L-OR^a$.

En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, A está adicionalmente sustituido con 1-3 R^4 seleccionados entre el grupo que consiste en

- 50 (a) flúor, cloro y -CN;
(b) alquilo C_1-C_6 , opcionalmente adicionalmente sustituido con 1-6 grupos seleccionados entre flúor, cloro y CN;
y

(g) $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-L-C(O)R^a$, $-L-C(O)OR^a$, $-L-C(O)N(R^a)_2$.

En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, A está adicionalmente sustituido con 1-3 R^4 seleccionados entre el grupo que consiste en

- 5 (a) flúor, cloro y -CN;
 (b) alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 y alquinilo C_2-C_6 , cada uno de los mismos está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-6 grupos seleccionados entre flúor, cloro y CN; y
 (h) $-N(R^b)-(L)_p-C(O)R^a$, $-N(R^b)-(L)_p-C(O)OR^a$, $-N(R^b)-(L)_p-C(O)N(R^a)_2$, $-L-N(R^b)-(L)_p-C(O)R^a$, $-L-N(R^b)-(L)_p-C(O)OR^a$, $-L-N(R^b)-(L)_p-C(O)N(R^a)_2$.

- 10 En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, A está adicionalmente sustituido con 1-3 R^4 seleccionados entre el grupo que consiste en

- (a) flúor, cloro y -CN;
 (b) alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 y alquinilo C_2-C_6 , cada uno de los mismos está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-6 grupos seleccionados entre flúor, cloro y CN; y
 15 (i) $-O-(L)_p-C(O)R^a$, $-O-(L)_p-C(O)N(R^a)_2$, $-O-(L)_p-C(O)O-R^a$, $-L-O-(L)_p-C(O)R^a$, $-L-O-(L)_p-C(O)N(R^a)_2$, $-L-O-(L)_p-C(O)O-R^a$.

En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, A está adicionalmente sustituido con 1-3 R^4 seleccionados entre el grupo que consiste en

- 20 (a) flúor, cloro y -CN;
 (b) alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 y alquinilo C_2-C_6 , cada uno de los mismos está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-6 grupos seleccionados entre flúor, cloro y CN; y
 (j) $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2OR^a$, $-S(O)_2N(R^a)_2$, $-L-S(O)_2R^a$, $-L-S(O)_2OR^a$, $-L-S(O)_2N(R^a)_2$.

- 25 En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, A está adicionalmente sustituido con 1-3 R^4 seleccionados entre el grupo que consiste en

- (a) flúor, cloro y -CN;
 (b) alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 y alquinilo C_2-C_6 , cada uno de los mismos está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-6 grupos seleccionados entre flúor, cloro y CN; y
 30 (k) $-O-(L)_p-S(O)_2R^a$, $-O-(L)_p-S(O)_2O-R^a$, $-O-(L)_p-S(O)_2N(R^a)_2$, $-L-O-(L)_p-S(O)_2R^a$, $-L-O-(L)_p-S(O)_2O-R^a$, $-L-O-(L)_p-S(O)_2N(R^a)_2$.

En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, A está adicionalmente sustituido con 1-3 R^4 seleccionados entre el grupo que consiste en

- 35 (a) flúor, cloro y -CN;
 (b) alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 y alquinilo C_2-C_6 , cada uno de los mismos está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-6 grupos seleccionados entre flúor, cloro y CN; y
 (l) $-N(R^b)-(L)_p-S(O)_2R^a$, $-N(R^b)-(L)_p-S(O)_2O-R^a$, $-N(R^b)-(L)_p-S(O)_2N(R^a)_2$, $-L-N(R^b)-(L)_p-S(O)_2R^a$, $-L-N(R^b)-(L)_p-S(O)_2O-R^a$, $-L-N(R^b)-(L)_p-S(O)_2N(R^a)_2$.

En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, A está adicionalmente sustituido con 1-3 R^4 seleccionados entre el grupo que consiste en

- 45 (a) flúor, cloro y -CN;
 (b) alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 y alquinilo C_2-C_6 , cada uno de los mismos está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-6 grupos seleccionados entre flúor, cloro y CN; y
 (m) $-C(R^a)=N-CN$, $-L-C(R^a)=N-CN$.

En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6 y perfluoroalquilo C_1-C_6 .

En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , perfluoroalquilo C_1-C_6 y alquilo C_1-C_6 adicionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados entre flúor, cloro, -CN, $-OR^b$ y $-N(R^b)_2$.

En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en

- 5 (a) hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , perfluoroalquilo C_1-C_6 ,
 (b) alquilo C_1-C_6 adicionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados entre flúor, cloro, $-CN$, $-OR^b$ y $-N(R^b)_2$ y
 (c) alquilenilo C_2-C_6 y alquinilo C_2-C_6 , cada uno de los mismos está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-3 grupos seleccionados entre flúor, cloro, $-CN$, $-OR^b$ y $-N(R^b)_2$.

10 En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en

- 15 (a) hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , perfluoroalquilo C_1-C_6 ,
 (b) alquilo C_1-C_6 adicionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados entre flúor, cloro, $-CN$, $-OR^b$ y $-N(R^b)_2$ y
 (d) $-(alquilenilo\ C_1-C_6)_p-(cicloalquilo\ C_3-C_6)$, $-(alquilenilo\ C_1-C_6)_p-fenilo$, $-(alquilenilo\ C_1-C_6)_p-(heteroarilo\ de\ 5-6\ miembros)$, $-(alquilenilo\ C_1-C_6)_p-(heterociclilo\ de\ 4-6\ miembros)$, $-(alquilenilo\ C_1-C_6)_p-(cicloalquilenilo\ C_5-C_6)$, en el que cada alquilenilo C_1-C_6 está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-3 grupos seleccionados entre flúor, cloro y $-CN$, en el que cada cicloalquilo C_3-C_6 , fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterociclilo de 4-6 miembros y cicloalquilenilo C_5-C_6 está opcional e independientemente sustituido adicionalmente con 1-3 R^y .

20 En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en

- (a) hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , perfluoroalquilo C_1-C_6 ,
 (b) alquilo C_1-C_6 adicionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados entre flúor, cloro, $-CN$, $-OR^b$ y $-N(R^b)_2$;

25 o dos R^a conectados al mismo nitrógeno forman un heterociclilo de 3-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros, dicho heterociclilo de 3-10 miembros y dicho heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-3 R^z .

En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, cada L es $-alquilenilo\ C_1-C_6$.

30 En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, cada L es independientemente $-alquilenilo\ C_1-C_6$ o alquilenilo C_2-C_6 .

En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, cada L es independientemente $-alquilenilo\ C_1-C_6$ o alquilenilo C_2-C_6 .

35 En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, cada R^w se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en flúor, cloro, $-CN$ y alquilo C_1-C_6 .

40 En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, cada R^w se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en flúor, cloro, $-CN$, $-OR^b$, alquilo C_1-C_6 , perfluoroalquilo C_1-C_3 , alquilenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 y $-N(R^b)_2$.

45 En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, cada R^w se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en (i) flúor, cloro, $-CN$, $-OR^b$, alquilo C_1-C_6 , perfluoroalquilo C_1-C_3 , alquilenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 y $-N(R^b)_2$; y (ii) alquilo C_1-C_6 adicionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados entre flúor, cloro, $-CN$, $-OR^b$ y $-N(R^b)_2$.

50 En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, cada R^w se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en (i) flúor, cloro, $-CN$, $-OR^b$, alquilo C_1-C_6 , perfluoroalquilo C_1-C_3 , alquilenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 y $-N(R^b)_2$; y (ii) alquilo C_1-C_6 adicionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados entre flúor, cloro, $-CN$, $-OR^b$ y $-N(R^b)_2$ y (iii) $-C(O)-R^b$, $-C(O)OR^b$, $-C(O)-N(R^b)_2$.

En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, cada R^w se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en (i) flúor, cloro, $-CN$, $-OR^b$, alquilo C_1-C_6 , perfluoroalquilo C_1-C_3 , alquilenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 y $-N(R^b)_2$; y (ii) alquilo C_1-C_6 adicionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados entre flúor,

cloro, -CN, -OR^b y -N(R^b)₂ y (iv) -N(R^b)-C(O)-R^b, -N(R^b)-C(O)OR^b, -N(R^b)-C(O)-N(R^b)₂.

En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, cada R^W se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en (i) flúor, cloro, -CN, -OR^b, alquilo C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₃, alquenilo C₂-C₆, alquínilo C₂-C₆ y -N(R^b)₂; y (ii) alquilo C₁-C₆ adicionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados entre flúor, cloro, -CN, -OR^b y -N(R^b)₂ y (v) -O-C(O)-R^b, -O-C(O)OR^b, -O-C(O)-N(R^b)₂.

En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, cada R^w se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en (i) flúor, cloro, $-CN$, $-OR^b$, alquilo C_1-C_6 , perfluoroalquilo C_1-C_3 , alquenilo C_2-C_6 , alquilino C_2-C_6 y $-N(R^b)_2$; y (ii) alquilo C_1-C_6 adicionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados entre flúor, cloro, $-CN$, $-OR^b$ y $-N(R^b)_2$ y (vi) $-S(O)_2-R^b$, $-S(O)_2-O-R^b$ - $S(O)_2-N(R^b)_2$.

En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, cada R^w se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en (i) flúor, cloro, $-CN$, $-OR^b$, alquilo C_1-C_6 , perfluoroalquilo C_1-C_3 , alquenilo C_2-C_6 , alquilino C_2-C_6 y $-N(R^b)_2$; y (ii) alquilo C_1-C_6 adicionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados entre flúor, cloro, $-CN$, $-OR^b$ y $-N(R^b)_2$ y (vii) $-N(R^b)-S(O)_2-R^b$, $-N(R^b)-S(O)_2-O-R^c$, $-N(R^b)-S(O)_2-N(R^b)_2$.

En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, cada R^w se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en (i) flúor, cloro, -CN, -OR^b, alquilo C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₃, alquenilo C₂-C₆, alquínilo C₂-C₆ y -N(R^b)₂; y (ii) alquilo C₁-C₆ adicionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados entre flúor, cloro, -CN, -OR^b y -N(R^b)₂ y (viii) -O-S(O)₂-R^b, -O-S(O)₂-O-R^b, -O-S(O)₂-N(R^b)₂.

En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, cada R^x se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en flúor, cloro, -CN y alquilo C₁-C₆.

25 En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, cada R^x se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en flúor, cloro, $-CN$, $-OR^b$, alquilo C_1-C_6 , perfluoroalquilo C_1-C_3 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 y $-N(R^b)_2$.

30 En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, cada R^x se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en (i) flúor, cloro, -CN, -OR^b, alquilo C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₃, alquenilo C₂-C₆, alquilino C₂-C₆ y -N (R^b)₂; y (ii) alquilo C₁-C₆ adicionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados entre flúor, cloro, -CN, -OR^b y -N(R^b)₂.

En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, cada R^x se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en (i) flúor, cloro, -CN, -OR^b, alquilo C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₃, alquenilo C₂-C₆, alquilino C₂-C₆ y -N(R^b)₂; y (ii) alquilo C₁-C₆ adicionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados entre flúor, cloro, -CN, -OR^b y -N(R^b)₂ y (iii) -C(O)-R^b, -C(O)OR^b, -C(O)N(R^b)₂.

En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, cada R^x se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en (i) flúor, cloro, $-CN$, $-OR^b$, alquilo C_1-C_6 , perfluoroalquilo C_1-C_3 , alquenilo C_2-C_6 , alquilino C_2-C_6 y $-N(R^b)_2$; y (ii) alquilo C_1-C_6 adicionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados entre flúor, cloro, $-CN$, $-OR^b$ y $-N(R^b)_2$ y (iv) $-N(R^b)-C(O)-R^b$, $-N(R^b)-C(O)OR^b$, $-N(R^b)-C(O)-N(R^b)_2$.

En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y
45 junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, cada R^x se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en (i) flúor, cloro, $-CN$, $-OR^b$, alquilo C_1-C_6 , perfluoroalquilo C_1-C_3 , alquenilo C_2-C_6 , alquilino C_2-C_6 y $-N(R^b)_2$; y (ii) alquilo C_1-C_6 adicionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados entre flúor, cloro, $-CN$, $-OR^b$ y $-N(R^b)_2$ y (v) $-O-C(O)-R^b$, $-O-C(O)OR^b$, $-O-C(O)-N(R^b)_2$.

En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, cada R^x se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en (i) flúor, cloro, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^b$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, perfluoroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquilino $\text{C}_2\text{-C}_6$ y $-\text{N}(\text{R}^b)_2$; y (ii) alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ adicionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados entre flúor, cloro, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^b$ y $-\text{N}(\text{R}^b)_2$ y (vi) $-\text{S}(\text{O})_2\text{-R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{-O-R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{-N}(\text{R}^b)_2$.

55 En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, cada R^x se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en (i) flúor, cloro, -CN, -OR^b, alquilo C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₃, alquenilo C₂-C₆,

alquilino C_2-C_6 y $-N(R^b)_2$; y (ii) alquilo C_1-C_6 adicionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados entre flúor, cloro, $-CN$, $-OR^b$ y $-N(R^b)_2$ y (vii) $-N(R^b)-S(O)_2-R^b$, $-N(R^b)-S(O)_2-O-R^b$, $-N(R^b)-S(O)_2-N(R^b)_2$.

En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, cada R^X se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en (i) flúor, cloro, -CN, -OR^b, alquilo C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₃, alquenilo C₂-C₆, alquínilo C₂-C₆ y -N(R^b)₂; y (ii) alquilo C₁-C₆ adicionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados entre flúor, cloro, -CN, -OR^b y -N(R^b)₂ y (viii) -O-S(O)₂-R^b, -O-S(O)₂-O-R^b, -O-S(O)₂-N(R^b)₂.

En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, cada R^y se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en flúor, cloro, -CN y alquilo C₁-C₆.

En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, cada R^y se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en flúor, cloro, -CN, -OR^b, alquilo C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₃, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆ y -N(R^b)₂.

15 En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, cada R^y se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en (i) flúor, cloro, -CN, -OR^b, alquilo C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₃, alquenilo C₂-C₆, alquilino C₂-C₆ y -N(R^b)₂; y (ii) alquilo C₁-C₆ adicionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados entre flúor, cloro, -CN, -OR^b y -N(R^b)₂.

20 En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, cada R^y se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en (i) flúor, cloro, -CN, -OR^b, alquilo C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₃, alquenilo C₂-C₆, alquilino C₂-C₆ y -N(R^b)₂; y (ii) alquilo C₁-C₆ adicionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados entre flúor, cloro, -CN, -OR^b y -N(R^b)₂ y (iii) -C(O)-R^b, -C(O)OR^b, -C(O)-N(R^b)₂.

25 En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, cada R^y se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en (i) flúor, cloro, -CN, -OR^b, alquilo C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₃, alquenilo C₂-C₆, alquilino C₂-C₆ y -N(R^b)₂; y (ii) alquilo C₁-C₆ adicionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados entre flúor, cloro, -CN, -OR^b y -N(R^b)₂ y (iv) -N(R^b)-C(O)-R^b, -N(R^b)-C(O)OR^b, -N(R^b)-C(O)-N(R^b)₂.

30 En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, cada R^y se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en (i) flúor, cloro, -CN, -OR^b, alquilo C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₃, alquenilo C₂-C₆, alquilino C₂-C₆ y -N(R^b)₂; y (ii) alquilo C₁-C₆ adicionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados entre flúor, cloro, -CN, -OR^b y -N(R^b)₂ y (v) -O-C(O)-R^b, -O-C(O)OR^b, -O-C(O)-N(R^b)₂.

35 En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, cada R^y se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en (i) flúor, cloro, -CN, -OR^b, alquilo C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₃, alquenilo C₂-C₆, alquilino C₂-C₆ y -N(R^b)₂; y (ii) alquilo C₁-C₆ adicionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados entre flúor, cloro, -CN, -OR^b y -N(R^b)₂ y (vi) -S(O)₂-R^b, -S(O)₂-O-R^b-S(O)₂-N(R^b)₂.

40 En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, cada R^y se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en (i) flúor, cloro, -CN, -OR^b, alquilo C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₃, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆ y -N(R^b)₂; y (ii) alquilo C₁-C₆ adicionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados entre flúor, cloro, -CN, -OR^b y -N(R^b)₂ y (vii) -N(R^b)-S(O)₂-R^b, -N(R^b)-S(O)₂-O-R^b, -N(R^b)-S(O)₂-N(R^b)₂.

45 En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, cada R^y se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en (i) flúor, cloro, $-CN$, $-OR^b$, alquilo C_1-C_6 , perfluoroalquilo C_1-C_3 , alquenilo C_2-C_6 , alquilino C_2-C_6 y $-N(R^b)_2$; y (ii) alquilo C_1-C_6 adicionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados entre flúor, cloro, $-CN$, $-OR^b$ y $-N(R^b)_2$ y (viii) $-O-S(O)_2-R^b$, $-O-S(O)_2-O-R^b$, $-O-S(O)_2-N(R^b)_2$.

50 En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, cada R^2 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en flúor, cloro, -CN y alquilo C_1 - C_6 .

En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, cada R² se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en flúor, cloro, -CN, -OR^b, alquilo C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₃, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆ y -N(R^b)₂.

5

10

15

20

25

30

35

En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, cada R^b es hidrógeno.

40

En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, cada R^b se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1 - C_3 y perfluoroalquilo C_1 - C_3 .

45

50

En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, cada R^3 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en-oxo- y

- 55

adicionalmente con 1-6 grupos seleccionados entre flúor, cloro y CN.

En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, cada R^3 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en-oxo- y

- 5 **(a)** flúor, cloro y -CN;
 (b) alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 y alquinilo C_2-C_6 , cada uno de los mismos está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-6 grupos seleccionados entre flúor, cloro y CN; y
 (c) cicloalquilo C_3-C_6 , -L-(cicloalquilo C_3-C_6), heterociclilo de 4-6 miembros, -L-(heterociclilo de 4-6 miembros), fenilo, -L-fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, -L-(heteroarilo de 5-6 miembros), cicloalquenilo C_5-C_6 , -L-(cicloalquenilo C_5-C_6), en el que cada cicloalquilo C_3-C_6 , fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterociclilo de 4-6 miembros y cicloalquenilo C_5-C_6 está opcional e independientemente sustituido adicionalmente con 1-6 R^X .

En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, cada R^3 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en-oxo- y

- 15 **(a)** flúor, cloro y -CN;
 (b) alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 y alquinilo C_2-C_6 , cada uno de los mismos está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-6 grupos seleccionados entre flúor, cloro y CN; y
 (d) -N(R^A)₂, -L-N(R^A)₂.

En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, cada R^3 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en-oxo- y

- 20 **(a)** flúor, cloro y -CN;
 (b) alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 y alquinilo C_2-C_6 , cada uno de los mismos está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-6 grupos seleccionados entre flúor, cloro y CN; y
 (e) -OR^a, -L-OR^a.

En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, cada R^3 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en-oxo- y

- 30 **(a)** flúor, cloro y -CN;
 (b) alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 y alquinilo C_2-C_6 , cada uno de los mismos está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-6 grupos seleccionados entre flúor, cloro y CN; y
 (g) -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)₂, -L-C(O)R^a, -L-C(O)OR^a, -L-C(O)N(R^a)₂.

En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, cada R^3 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en-oxo- y

- 35 **(a)** flúor, cloro y -CN;
 (b) alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 y alquinilo C_2-C_6 , cada uno de los mismos está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-6 grupos seleccionados entre flúor, cloro y CN; y
 (h) -N(R^b)-(L)_p-C(O)R^a, -N(R^b)-(L)_p-C(O)OR^a, -N(R^b)-(L)_p-C(O)N(R^a)₂, -L-N(R^b)-(L)_p-C(O)R^a, -L-N(R^b)-(L)_p-C(O)OR^a, -L-N(R^b)-(L)_p-C(O)N(R^a)₂.

En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, cada R^3 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -oxo- y

- 45 **(a)** flúor, cloro y -CN;
 (b) alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 y alquinilo C_2-C_6 , cada uno de los mismos está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-6 grupos seleccionados entre flúor, cloro y CN; y
 (i) -O-(L)_p-C(O)R^a, -O-(L)_p-C(O)N(R^a)₂, -O-(L)_p-C(O)O-R^a, -L-O-(L)_p-C(O)R^a, -L-O-(L)_p-C(O)N(R^a)₂, -L-O-(L)_p-C(O)O-R^a.

En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, cada R^3 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en-oxo- y

- 50 **(a)** flúor, cloro y -CN;
 (b) alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 y alquinilo C_2-C_6 , cada uno de los mismos está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-6 grupos seleccionados entre flúor, cloro y CN; y

(j) $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^a$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{L}-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{L}-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^a$, $-\text{L}-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)_2$.

En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, cada R^3 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -oxo- y

- 5 (a) flúor, cloro y -CN;
 (b) alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$ y alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, cada uno de los mismos está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-6 grupos seleccionados entre flúor, cloro y CN; y
 (k) $-\text{O}-(\text{L})_p-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{O}-(\text{L})_p-\text{S}(\text{O})_2\text{O}-\text{R}^a$, $-\text{O}-(\text{L})_p-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{L}-\text{O}-(\text{L})_p-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{L}-\text{O}-(\text{L})_p-\text{S}(\text{O})_2\text{O}-\text{R}^a$, $-\text{L}-\text{O}-(\text{L})_p-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)_2$.

- 10 En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, cada R^3 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -oxo- y

- (a) flúor, cloro y -CN;
 (b) alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$ y alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, cada uno de los mismos está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-6 grupos seleccionados entre flúor, cloro y CN; y
 15 (l) $-\text{N}(\text{R}^b)-(\text{L})_p-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^b)-(\text{L})_p-\text{S}(\text{O})_2\text{O}-\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^b)-(\text{L})_p-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{L}-\text{N}(\text{R}^b)-(\text{L})_p-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{L}-\text{N}(\text{R}^b)-(\text{L})_p-\text{S}(\text{O})_2\text{O}-\text{R}^a$, $-\text{L}-\text{N}(\text{R}^b)-(\text{L})_p-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)_2$.

En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, cada R^3 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -oxo- y

- 20 (a) flúor, cloro y -CN;
 (b) alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$ y alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, cada uno de los mismos está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-6 grupos seleccionados entre flúor, cloro y CN; y (m) $-\text{C}(\text{R}^a)=\text{N}-\text{CN}$, $-\text{L}-\text{C}(\text{R}^a)=\text{N}-\text{CN}$.

- 25 En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, cada R^3 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -oxo- y

(a) flúor, cloro y -CN;
 (b) alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$ y alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, cada uno de los mismos está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-6 grupos seleccionados entre flúor, cloro y CN;

- 30 además, dos de los R^3 unidos al mismo átomo del anillo, junto con el átomo del anillo al que están unidos, también pueden formar un anillo seleccionado entre cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, cicloalquenilo $\text{C}_5\text{-C}_6$ y heterociclilo 3-6 miembros; cada uno de dichos cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, cicloalquenilo $\text{C}_5\text{-C}_6$ y heterociclilo de 3-6 miembros está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-5 grupos seleccionados entre -oxo- y R^w .

- 35 En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, cada R^3 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -oxo- y

(a) flúor, cloro y -CN;
 (b) alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$ y alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, cada uno de los mismos está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-6 grupos seleccionados entre flúor, cloro y CN;

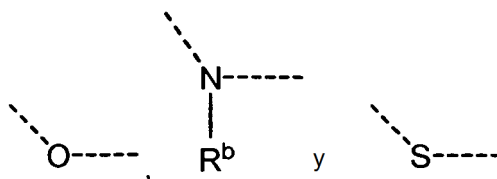
- 40 además, dos de los R^3 unidos a dos átomos adyacentes en el anillo, junto con los átomos en el anillo a los que están unidos, forman un anillo condensado seleccionado entre cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, cicloalquenilo $\text{C}_5\text{-C}_6$, heterociclilo de 3-6 miembros, fenilo, heteroarilo 5-6 miembros; dicho cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, cicloalquenilo $\text{C}_5\text{-C}_6$, heterociclilo de 3-6 miembros, fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-5 grupos seleccionados entre -oxo- y R^w .

- 45 En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, cada R^3 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -oxo- y

(a) flúor, cloro y -CN;

- 50 (b) alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$ y alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, cada uno de los mismos está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-6 grupos seleccionados entre flúor, cloro y CN;

además, dos R^3 unidos a dos átomos diferentes en el anillo con un átomo del anillo entre ellos, pueden formar un alquilenilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, un heteroalquilenilo de 2-4 miembros, o un dirradical seleccionado entre el grupo que consiste en:



dichos alquileo C_1-C_4 , heteroalquileo de 2-4 miembros y dirradical junto con el azetidino (cuando n es 0), pirrolidino (cuando n es 1) o el piperidino (cuando n es 2) forman un sistema de anillos puenteado bicíclico, teniendo dicho sistema de anillos puenteado bicíclico un total de 6-9 átomos en el anillo con 1-3 de los átomos en el anillo seleccionados entre O, N y S; el alquileo C_1-C_4 o un heteroalquileo de 1-4 miembros está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-5 grupos seleccionados entre -oxo- y R^w .

En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, cada p es 0,

En otro aspecto preferido de la invención o cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la invención, y junto con otro cualquiera de los aspectos preferidos no incoherentes, cada p es 1.

La presente divulgación también se refiere a un procedimiento para el tratamiento del crecimiento celular anómalo en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de Fórmula I, como se ha definido anteriormente, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, que es eficaz para el tratamiento del crecimiento celular anómalo.

En una realización de este procedimiento, el crecimiento celular anómalo es cáncer, incluyendo, pero sin limitación, mesotelioma, tumor hepatobiliar (conducto hepático y biliar), un tumor primario o secundario del SNC, un tumor primario o secundario cerebral, cáncer de pulmón (NSCLC y SCLC), cáncer de hueso, cáncer pancreático, cáncer de piel, cáncer de cabeza o cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer de ovario, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer gastrointestinal (gástrico, colorrectal y duodenal), cáncer de mama, cáncer uterino, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, Enfermedad de Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer de intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroidea, cáncer de la glándula paratiroidea, cáncer de la glándula adrenal, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de uretra, cáncer de pene, cáncer de próstata, cáncer testicular, leucemia crónica o aguda, leucemia mieloide crónica, linfomas linfocíticos, cáncer de la vejiga, cáncer de riñón o uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de pelvis renal, neoplasias del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario del SNC, linfoma no Hodgkin, tumores del eje espinal, glioma del tallo cerebral, adenoma pituitario, cáncer adrenocortical, cáncer de la vesícula biliar, mieloma múltiple, colangiocarcinoma, fibrosarcoma, neuroblastoma, retinoblastoma o una combinación de uno o más de los cánceres citados anteriormente.

En otra realización de dicho procedimiento, dicho crecimiento celular anómalo es una enfermedad proliferativa benigna, que incluye, pero sin limitación, soriasis, hipertrofia prostática benigna o restenosis.

En una realización preferida de la presente invención el cáncer se selecciona de cáncer de pulmón (NSCLC y SCLC), cáncer de cabeza o cuello, cáncer de ovario, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de mama, cáncer de riñón o uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de pelvis renal, neoplasias del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario del SNC, linfoma no Hodgkin, tumores del eje espinal o una combinación de uno o más de los cánceres citados anteriormente.

En otra realización preferida de la presente invención el cáncer se selecciona de cáncer de pulmón (NSCLC y SCLC), cáncer de ovario, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de la región anal, o una combinación de uno o más de los cánceres citados anteriormente. En una realización más preferida de la presente invención el cáncer se selecciona de cáncer de pulmón (NSCLC y SCLC), cáncer de ovario, cáncer de colon, cáncer rectal o una combinación de uno o más de los cánceres citados anteriormente.

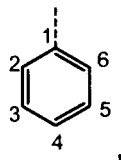
En otra realización de dicho procedimiento, dicho crecimiento celular anómalo es una enfermedad proliferativa benigna que incluye, sin limitación, soriasis, hipertrofia prostática benigna o restenosis.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento del crecimiento celular anómalo en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende una cantidad de un compuesto de la Fórmula I, como se ha definido anteriormente, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, que es eficaz en el tratamiento del crecimiento celular anómalo y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización de dicha composición, dicho crecimiento celular anómalo es cáncer, incluyendo, pero sin limitación, mesotelioma, tumor hepatobiliar (conducto hepático y biliar), un tumor primario o secundario del SNC, un tumor primario o secundario cerebral, cáncer de pulmón (NSCLC y SCLC), cáncer de hueso, cáncer pancreático, cáncer de piel, cáncer de cabeza o cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer de ovario, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de la

región anal, cáncer de estómago, cáncer gastrointestinal (gástrico, colorrectal y duodenal), cáncer de mama, cáncer uterino, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, Enfermedad de Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer de intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroidea, cáncer de la glándula paratiroidea, cáncer de la glándula adrenal, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de uretra, cáncer de pene, cáncer de próstata, cáncer testicular, leucemia crónica o aguda, leucemia mieloide crónica, linfomas linfocíticos, cáncer de la vejiga, cáncer de riñón o uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de pelvis renal, neoplasias del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario del SNC, linfoma no Hodgkin, tumores del eje espinal, glioma del tallo cerebral, adenoma pituitario, cáncer adrenocortical, cáncer de la vesícula biliar, mieloma múltiple, colangiocarcinoma, fibrosarcoma, neuroblastoma, retinoblastoma o una combinación de uno o más de los cánceres citados anteriormente. En otra realización de dicha composición farmacéutica, dicho crecimiento celular anómalo es una enfermedad proliferativa benigna que incluye, pero sin limitación, soriasis, hipertrofia prostática benigna o restenosis.

Como se usa en el presente documento, el símbolo [-----] cuando se incorpora en la estructura química de un sustituyente significa que el átomo al que [-----] está unido, es el punto de unión de ese sustituyente a alguna posición en otra molécula.

Por ejemplo, X en la molécula hipotética $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-X}$ puede definirse como que X es



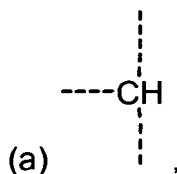
caso en el que, la colocación de [-----] unido a la posición numerada de forma arbitraria C-1, significa que C-1 del anillo fenilo está unido al carbono del metileno.

Los símbolos "....." y "▲" cuando se usan juntos en una sola molécula sin otra identificación adicional, por ejemplo, nombre químico o acompañando a la descripción, indican únicamente la estereoquímica relativa de *trans* o *cis* cuando se aplican.

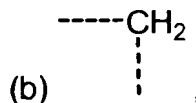
El símbolo "....." y los símbolos "▲" usados juntos o por separado, junto con identificación de los mismos que representa la estereoquímica absoluta, por ejemplo, una indicación de "S" o "R" en la estructura química correspondiente o el nombre químico que les acompaña, indican la estereoquímica absoluta del centro quiral correspondiente.

"alquilo $\text{C}_m\text{-C}_n$ ", en el que m es un número entero de 1-19, n es un número entero de 2 a 20 y $n > m$, se refiere a un radical hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificado que tiene de m a n átomos de carbono, en el que n es un número entero de 2 a 20. Un grupo alquilo $\text{C}_m\text{-C}_n$ puede estar sin sustituir o sustituido adicionalmente con al menos un sustituyente. Los ejemplos de grupos alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ incluyen, pero sin limitación metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, iso-butilo, *terc*-butilo, pentilo, neo-pentilo, sec-pentilo, hexilo, heptilo, octilo y similares, incluyendo formas sustituidas de los mismos. Además, el término "alquilo" se refiere a un radical hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificado de 1 a 20 átomos de carbono, o de 1 a 12 átomos de carbono, o de 1 a 8 átomos de carbono, o de 1 a 6 átomos de carbono, o de 1 a 4 átomos de carbono. Alquilo puede estar sin sustituir o sustituido adicionalmente con al menos un sustituyente. Los sustituyentes adecuados en un grupo alquilo son los mismos que se han descrito para un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$.

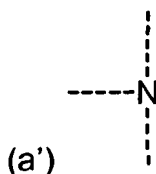
Un "heteroalquilo de m a n miembros", en el que m es un número entero de 2-19, n es un número entero de 3 a 20 y $n > m$, se refiere a un alquilileno $\text{C}_m\text{-C}_n$, como se ha definido anteriormente, en el que de 1 a 3 grupos seleccionados entre



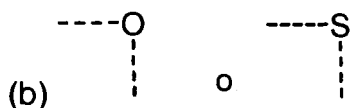
y



en los que "-----" indica el punto de unión del grupo con otras partes del alquilo C_m-C_n , y en el que los grupos anteriores **(a)** y **(b)** son componentes del alquilo C_m-C_n , están reemplazados con un grupo seleccionado, respectivamente, entre

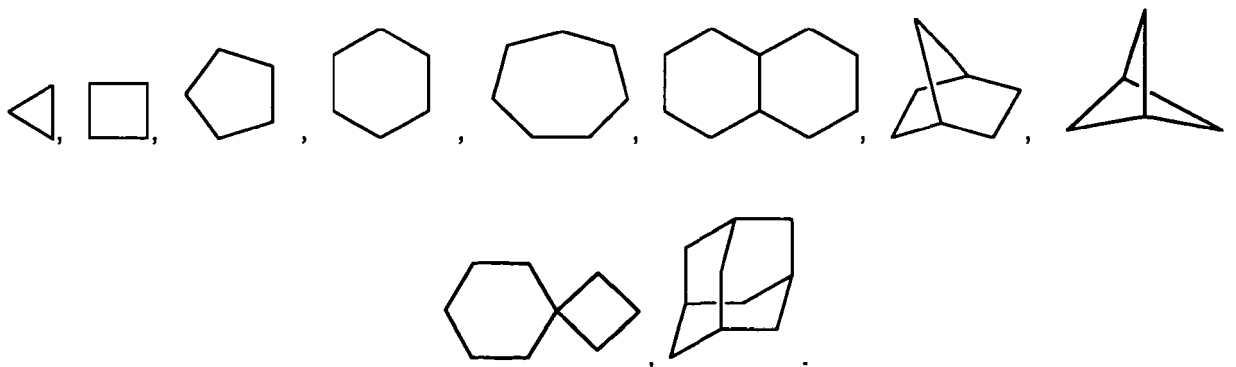


y

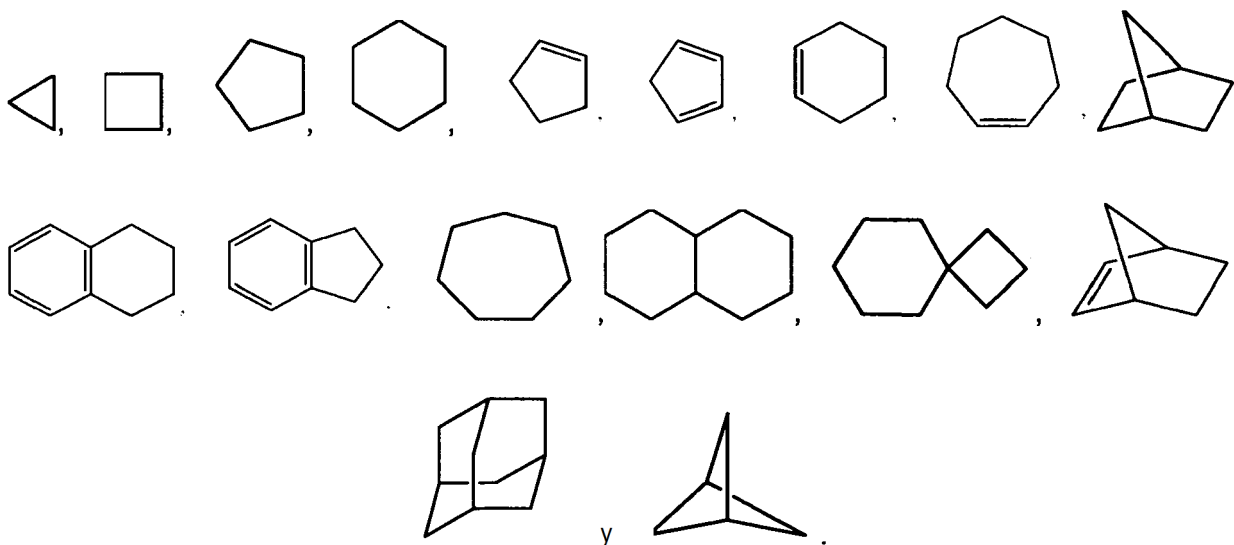


Los ejemplos de heteroalquilo incluyen, pero sin limitación: $-O-CH_3$, $-NH-CH_3$, $-N(CH_3)-CH_3$, $-S-CH_3$, $-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-N(H)-CH_3$ y $-CH_2-S-CH_3$.

"cicloalquilo C_m-C_n ", en el que m es un número entero de 3-19, n es un número entero de 4 a 20 y $n > m$, se refiere a un radical hidrocarburo cíclico saturado que tiene de m a n átomos de carbono. Un grupo cicloalquilo puede ser monocíclico y, cuando sea admisible, puede ser bicíclico o policíclico. Un cicloalquilo también puede ser un espirocíclico. Un grupo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente. Se obtienen ejemplos ilustrativos de cicloalquilo a partir de, pero sin limitación, siguiente:

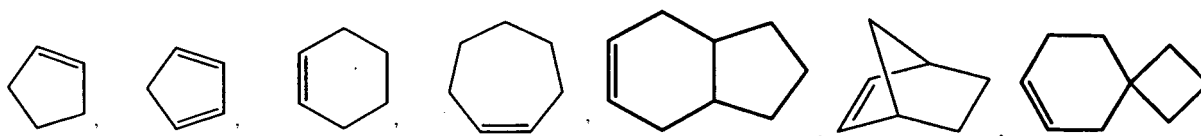


Carbociclilo C_m-C_n no aromático", en el que m es un número entero de 3-19, n es un número entero de 4 a 20 y $n > m$, se refiere a un grupo de anillo completamente de carbono monocíclico de m a n miembros, un grupo del sistema de anillo completamente de carbono bicíclico o multicíclico, en el que uno o más de los anillos puede contener uno o más dobles enlaces o un anillo aromático como parte del sistema de anillos bicíclico o multicíclico, pero el anillo monocíclico, el sistema de anillos bicíclico o multicíclico no tiene un sistema de electrones pi completamente conjugado. Son ejemplos, sin limitación, de carbociclilo no aromático, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexadienilo, adamantanilo, cicloheptilo, cicloheptatrienilo y similares. Un carbociclilo no aromático puede estar sustituido o sin sustituir. Se obtienen ejemplos ilustrativos de carbociclilo no aromático a partir de, pero sin limitación, los siguientes:



5 "alquenilo C_m-C_n ", en el que m es un número entero de 2-19, n es un número entero de 3 a 20 y $n > m$, se refiere a un radical hidrocarburo insaturado de cadena lineal o ramificado que tiene de 2 a 12 átomos de carbono. Un grupo alquenilo C_m-C_n tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono, que pueden estar conjugados o sin conjugar, pero no forma un sistema de electrones π completamente conjugado. Un grupo cicloalquenilo C_m-C_n puede ser monocíclico, bicíclico o policíclico. Un cicloalquenilo también puede ser un espirocíclico. Un grupo cicloalquenilo C_m-C_n puede estar opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente.

10 "cicloalquenilo C_m-C_n ", en el que m es un número entero de 4-19, n es un número entero de 5 a 20 y $n > m$, se refiere a un radical alquenilo cíclico que tiene de m a n átomos de carbono, y que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono. Un grupo cicloalquilo C_m-C_n puede ser monocíclico y, cuando sea admisible, puede ser bicíclico o policíclico. Un cicloalquilo C_m-C_n también puede ser un espirocíclico. Un grupo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente. Se obtienen ejemplos ilustrativos de cicloalquilo a partir de, pero sin limitación, los siguientes:



15 "Alcoxi" o "alcoxilo" se refiere un $-OR^c$, en el que R^c es alquilo C_1-C_{12} , alquenilo C_2-C_{12} , alquinilo C_2-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_{12} o (alquileo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_{12}). Un "alcoxi C_1-C_{12} " o "alcoxilo C_1-C_{12} " se refiere a un grupo alcoxi, como se define en el presente documento, en el que R^c tiene de 1 a 12 átomos de carbono en total.

20 "Alcoxialquilo" se refiere a un alquilo, como se define en el presente documento, que está sustituido con al menos un grupo alcoxi como se define en el presente documento. Un "alquilalcoxi C_2-C_6 " se refiere a un alquilalcoxi, en el que el número total de carbonos del alquilo y su sustituyentes alcoxi está es de 2 a 6.

25 "Alquilamino" se refiere un $-NR^pR^q$, en el que cada R^p y R^q es independientemente H, alquilo C_1-C_{12} , alquenilo C_2-C_{12} , alquinilo C_2-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_{12} , (alquileo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_{12}), con la condición de que R^p y R^q no sean ambos H. Un "monoalquilamino" se refiere a un grupo alquilamino, como se define en el presente documento, en el que uno de R^p y R^q es H. Un "dialquilamino" se refiere a un grupo alquilamino, como se define en el presente documento, en el que uno de R^p y R^q es H. Un "alquilamino C_{1-12} " se refiere a un grupo alquilamino que contiene de 1 a 10 átomos de carbono.

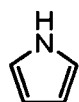
30 "Alquinilo C_2-C_{12} " se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificado que tiene de 2-12 átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono-carbono. En el caso de que alquinilo C_2-C_{12} tenga más de un triple enlace carbono-carbono, los dobles enlaces carbono-carbono pueden estar conjugados o sin conjugar. Un grupo alquinilo C_2-C_{12} puede estar opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente. Además, el término "alquinilo" se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificado de 2 a 20 átomos de carbono, o de 2 a 12 átomos de carbono, o de 2 a 8 átomos de carbono, o de 2 a 6 átomos de carbono, o de 2 a 4 átomos de carbono, y que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Alquinilo puede estar sustituido o sin sustituir. Los sustituyentes adecuados en un grupo alquinilo son los mismos que se han descrito para un grupo alquilo C_1-C_{12} .

"Amino" se refiere a $-NH_2$.

"Ariilo C_6-C_{10} " se refiere a un anillo policíclico o anillo monocíclico completamente de carbono de 6 a 10 átomos de carbono que tiene un sistema de electrones π completamente conjugado. Un grupo ariilo C_6-C_{10} puede estar opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente. Los ejemplos de ariilo C_6-C_{10} incluyen, pero no se limitan a, fenilo y naftilo. Además, el término "ariilo" se refiere un anillo monocíclico o anillo policíclico completamente de carbono de 6 a 20 átomos de carbono que tiene un sistema de electrones π completamente conjugado. El grupo ariilo puede estar sustituido o sin sustituir. Los ejemplos de ariilo incluyen, pero sin limitación, antracenilo, fenantrenilo y fenilenilo.

"Heteroarilo" se refiere a un grupo de anillo monocíclico o condensado de 5 a 12 átomos en el anillo que contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos en el anillo seleccionados entre N, O, y S, siendo el resto de los átomos en el anillo C, y, además, que tiene un sistema de electrones π completamente conjugado. Son ejemplos, sin limitación, de grupos heteroarilo sin sustituir, pirrol, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, tiazol, pirazol, piridina, pirimidina, quinolina, isoquinolina, purina, tetrazol, triazina y carbazol. El grupo heteroarilo puede estar sustituido o sin sustituir. Los sustituyentes típicos incluyen alifático C_{1-12} , heterociclilo de 3-10 miembros, ariilo de 6-10 miembros, halógeno, $-NO_2$, NH_2 , NR_2 , $-CN$, $-COR$, $-COOR$, $-CONR_2$, $-OH$, $-OR$, $-OCOR$, $-SR$, $-SOR$, $-SO_2R$, $-SONR_2$, $-SO_2NR_2$, en el que R es un alifático C_{1-10} , heterociclilo de 3-10 miembros, ariilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros.

Los ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos típicos incluyen, pero sin limitación:



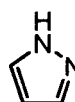
pirrol
(pirrolilo)



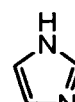
furano
(furanilo)



tiofeno
(tiofenilo)



pirazol
(pirazolilo)



imidazol
(imidazolilo)



isoxazol
(isoxazolilo)



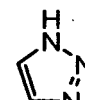
oxazol
(oxazolilo)



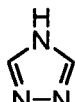
isotiazol
(isotiazolilo)



tiazolilo
(tiazolilo)



1,2,3-triazol
(1,2,3-triazolilo)



1,3,4-triazol
(1,3,4-triazolilo)



1-oxa-2,3-diazol
(1-oxa-2,3-diazolilo)



1-oxa-2,4-diazol
(1-oxa-2,4-diazolilo)



1-oxa-2,5-diazol
(1-oxa-2,5-diazolilo)



1-oxa-3,4-diazol
(1-oxa-3,4-diazolilo)



1-thia-2,3-diazol
(1-thia-2,3-diazolilo)



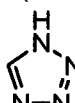
1-thia-2,4-diazol
(1-thia-2,4-diazolilo)



1-thia-2,5-diazol
(1-thia-2,5-diazolilo)



1-thia-3,4-diazol
(1-thia-3,4-diazolilo)



tetrazol
(tetrazolilo)



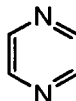
piridina
(piridinilo)



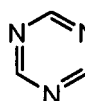
piridazina
(piridazinilo)



pirimidina
(pirimidinilo)

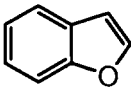
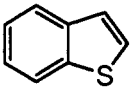
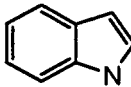
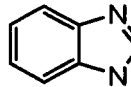
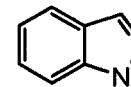
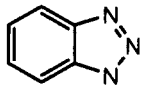
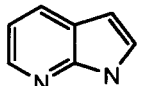
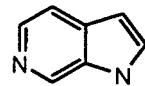
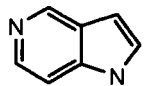
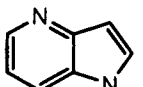
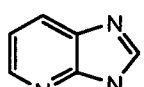
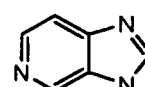
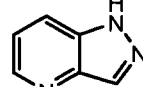
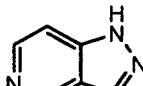
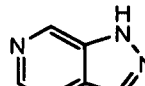
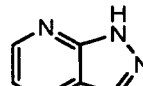
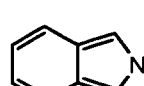
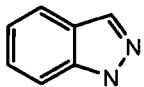
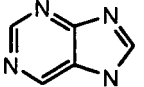
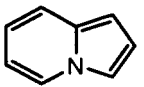
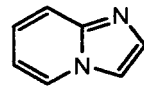
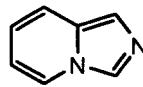
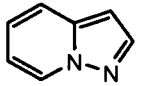
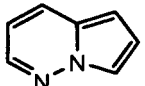
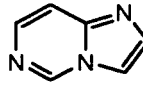
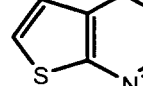
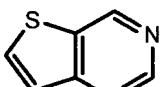
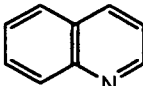
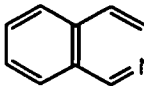
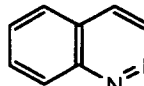
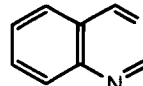
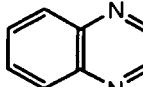
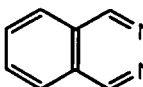
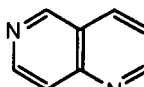
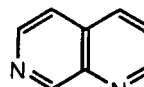


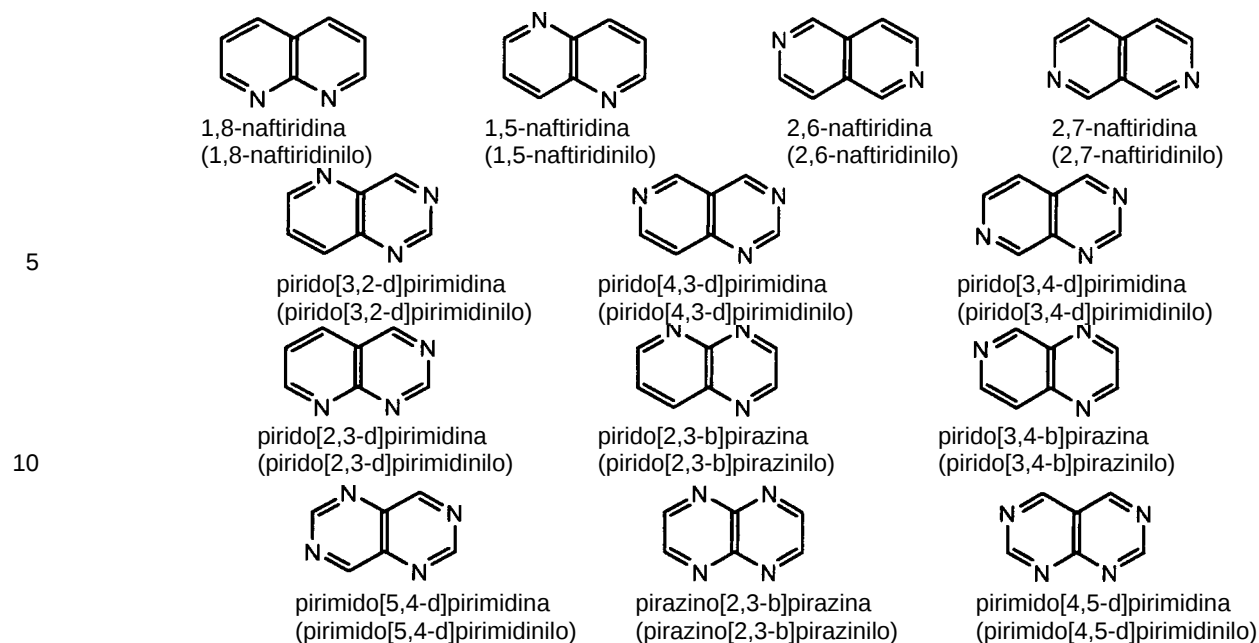
pirazina
(pirazinilo)



1,3,5-triazina
(triazinilo)

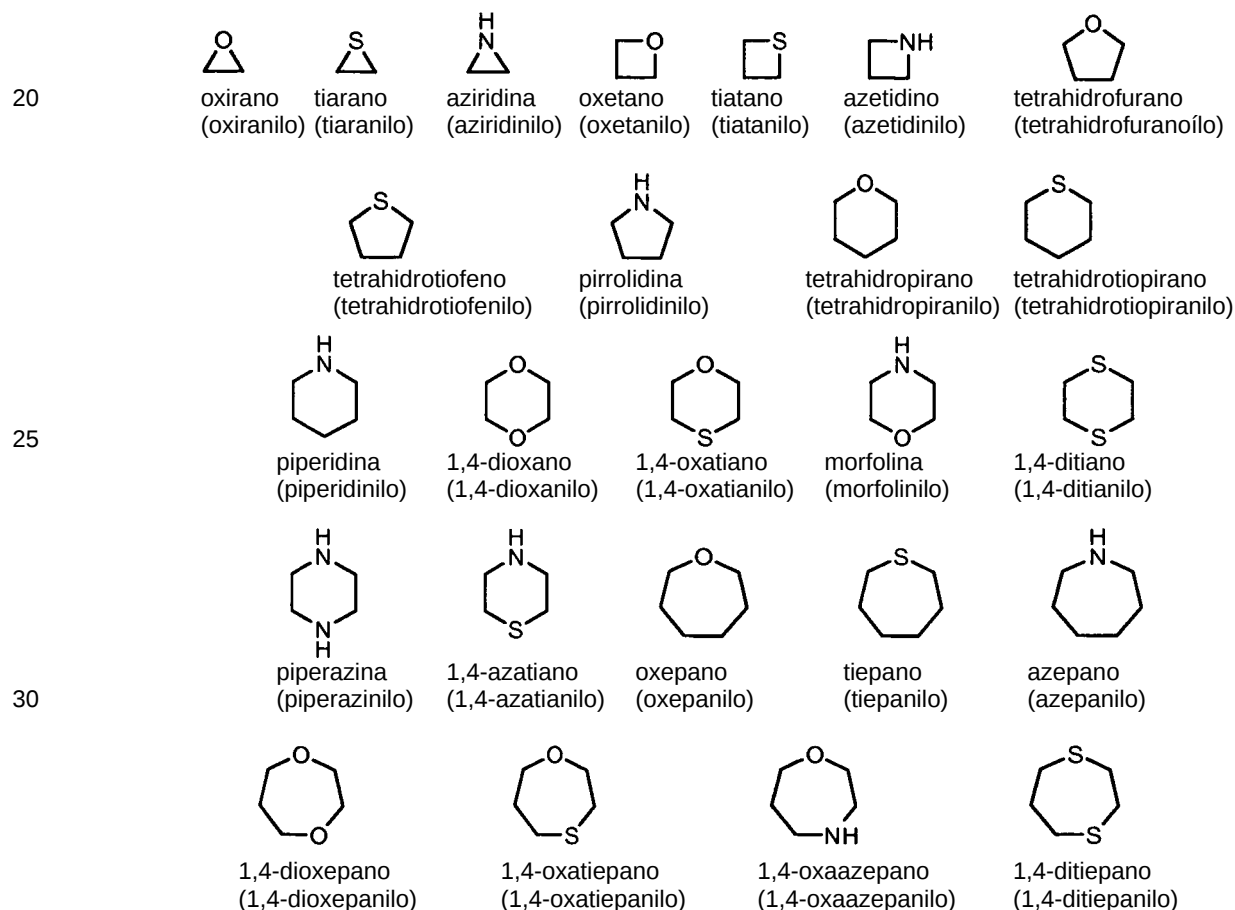
Los ejemplos de grupos heteroarilo bicíclicos incluyen, pero sin limitación:

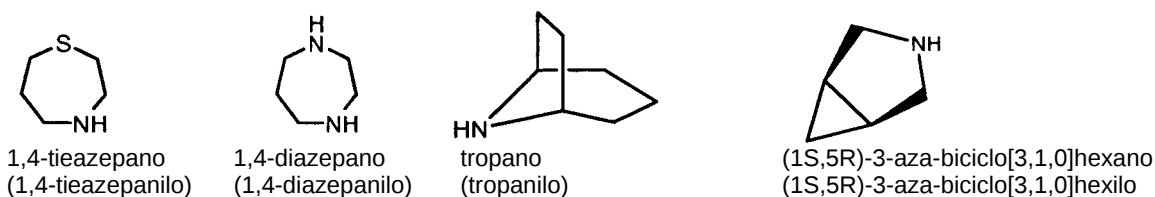
					
	benzofurano (benzofuranilo)	benzotiofeno (benzotiofenilo)	indol (indolilo)	benzoimidazol (benzoimidazolilo)	indazol (indazolilo)
5					
	benzotriazol (benzotriazolilo)	pirrolo[2,3-b]piridina (pirrolo[2,3-b]piridinilo)	pirrolo[2,3-c]piridina (pirrolo[2,3-c]piridinilo)	pirrolo[3,2-c]piridina (pirrolo[3,2-c]piridinilo)	
10					
	pirrolo[3,2-b]piridina (pirrolo[3,2-b]piridinilo)	imidazo[4,5-b]piridina (imidazo[4,5-b]piridinilo)	imidazo[4,5-c]piridina (imidazo[4,5-c]piridinilo)	pirazolo[4,3-d]piridina (pirazolo[4,3-d]piridinilo)	
					
	pirazolo[4,3-c]piridina (pirazolo[4,3-c]piridinilo)	pirazolo[3,4-c]piridina (pirazolo[3,4-c]piridinilo)	pirazolo[3,4-b]piridina (pirazolo[3,4-b]piridinilo)	isoindol (isoindolilo)	
15					
	indazol (indazolilo)	purina (purinilo)	indolizina (indolinilo)	imidazo[1,2-a]piridina (imidazo[1,2-a]piridinilo)	imidazo[1,5-a]piridina (imidazo[1,5-a]piridinilo)
					
	pirazolo[1,5-a]piridina (pirazolo[1,5-a]piridinilo)	pirrolo[1,2-b]piridazina (pirrolo[1,2-b]piridazinilo)	imidazo[1,2-c]pirimidina (imidazo[1,2-c]pirimidinilo)	tienopirimidina (tienopirimidinilo)	
20					
		tienopirimidina (tienopirimidinilo)			
25					
	quinolina (quinolinilo)	isoquinolina (isoquinolinilo)	cinolina (cinnolinilo)	quinazolina (azaquinazolina)	
					
	quinoxalina (quinoxalinilo)	ftalazina (ftalazinilo)	1,6-naftiridina (1,6-naftiridinilo)	1,7-naftiridina (1,7-naftiridinilo)	



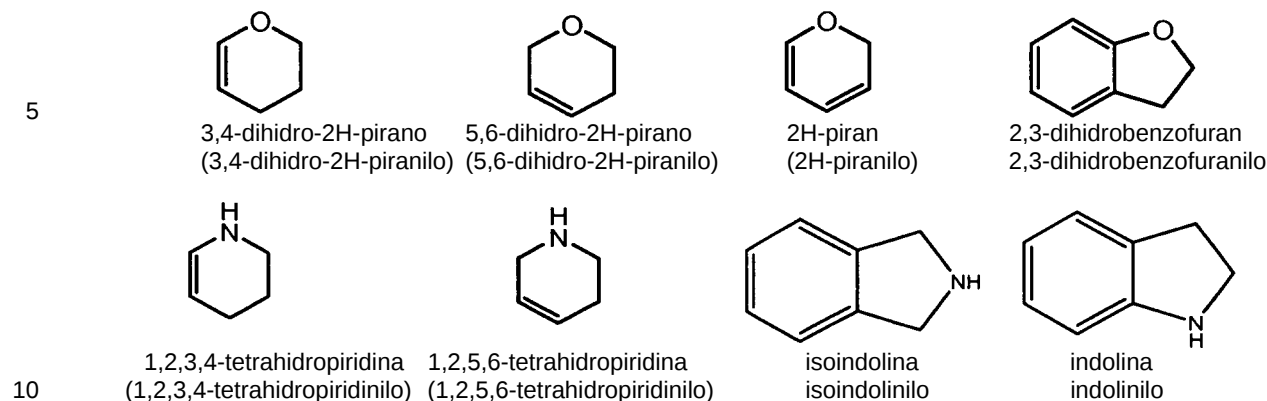
"Heterociclilo" se refiere a un grupo monocíclico o policíclico que tiene de 3 a 12 átomos en el anillo, en el que de 1 a 4 átomos en el anillo son heteroátomos seleccionados entre N, O y S. "Heteroalíclico" o "heterociclilo" también pueden tener uno o más dobles enlaces. Sin embargo, "Heteroalíclico" o "heterociclilo" no tiene ningún sistema de electrones pi completamente conjugado. "Heteroalíclico" o "heterociclilo" pueden estar sustituidos o sin sustituir.

Los ejemplos de grupos heterociclilo saturados incluyen, pero sin limitación:





Los ejemplos de grupos heterociclilo parcialmente insaturados incluyen, pero sin limitación:



Un "dirradical" se refiere a un grupo que tiene dos valencias abiertas y está adicionalmente conectado con dos grupos diferentes, o forma un doble enlace con el mismo átomo de un grupo, o forma dos enlaces sencillos con el mismo átomo de un grupo. Son ejemplos de dirradicales, pero sin limitación, $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-(\text{alquileo } \text{C}_1-\text{C}_3)-\text{NH}-$ y $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$. Cuando un dirradical se denomina, por ejemplo, $-\text{O}-\text{CH}_2-$ o $-(\text{alquileo } \text{C}_1-\text{C}_3)-\text{NH}-$, se entiende que cada extremo del dirradical puede conectarse por igual a otro resto. Por ejemplo, si K se define como A-L-B y L es un dirradical seleccionado entre $-\text{O}-\text{CH}_2-$ y $-(\text{alquileo } \text{C}_1-\text{C}_3)-$, se entiende que K se selecciona por tanto entre A-O-CH₂-B, A-CH₂-O-B, y A-(alquileo C₁-C₃)-B. A y B se denominan en el presente documento restos orgánicos diferentes.

Cuando se añade "eno" después de "il" al final de cualquiera de los términos definidos anteriormente para formar un nuevo término, el nuevo término se refiere a un dirradical formado por la eliminación de un átomo de hidrógeno del término original del que se obtiene el nuevo término. Por ejemplo, un alquileo se refiere a un grupo dirradical formado por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un grupo alquilo y aquel "metileno" se refiere a un radical divalente $-\text{CH}_2-$ obtenido a partir de la eliminación de un átomo de hidrógeno del metilo. Más ejemplos de dichos dirradicales incluyen, pero sin limitación: alquenileno, alquinileno, cicloalquileno, fenileno, heterociclileno, heteroarileno y (carbociclileno insaturado no aromático), que se obtienen a partir de alqueno, alquino, cicloalquilo, fenilo, heterociclilo, heteroarilo y (carbociclilo insaturado no aromático), respectivamente. Por ejemplo, "ciclopropileno" se refiere a



y



Por ejemplo, "alquileo C₁-C₂" se refiere a todos los siguientes: $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ y $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$.

Un "alquenileno C_m-C_n", en el que m es un número entero de 2-19, n es un número entero de 3 a 20 y $n > m$, se refiere a un dirradical formado por la eliminación de un átomo de hidrógeno a partir de "alqueno C_m-C_n", como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de un alquenileno incluyen, pero sin limitación: $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)-$ y $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$.

Un "alquinileno C_m-C_n", en el que m es un número entero de 2-19, n es un número entero de 3 a 20 y $n > m$, se refiere a un dirradical formado por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un "alquino C_m-C_n", como se ha

definido anteriormente. Los ejemplos de un alquenileno incluyen, pero sin limitación: $-C\equiv C-$, $-C\equiv C-CH_2-$ y $-C\equiv C(CH_3)-$.

A "heteroalquileo de m a n miembros", en el que m es un número entero de 2-19, n es un número entero de 3 a 20 y $n > m$, se refiere a un dirradical formado por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un "heteroalquilo de m a n miembros", como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de heteroalquileo incluyen, pero sin limitación: $-O-CH_2-$, $-NH-CH_2-$, $-N(CH_3)-CH_2-$, $-S-CH_2-$, $-CH_2-O-CH_2-$, $-CH_2-N(H)-CH_2-$, $-CH_2-S-CH_2-$, $-CH_2-CH(OCH_3)-$, $-CH(OCH_3)-$ y $-CH(NH_2)-CH_2-$.

"oxo" o "-oxo-" se refiere a una sustitución de doble enlace de oxígeno $=O$.

"Hidroxi" o "hidroxilo" se refieren ambos a $-OH$.

10 "Perfluoroalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que todos sus átomos de hidrógeno están reemplazados con átomos de flúor.

15 "Opcional" u "opcionalmente" significa que el suceso o circunstancia descrita posteriormente puede ocurrir, pero no necesariamente, y que la descripción incluye casos en los que el suceso o circunstancia ocurre y casos en los que no. Por ejemplo, "grupo heterociclilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo" significa que el alquilo puede estar presente, pero no necesariamente, y la descripción incluye situaciones en las que el grupo heterociclilo está sustituido con un grupo alquilo y situaciones en las que el grupo heterociclilo no está sustituido con el grupo alquilo.

20 Cuando un grupo está "opcionalmente sustituido" u "opcionalmente sustituido adicionalmente" con algunos sustituyentes, se refiere a un átomo de carbono o nitrógeno de este grupo, en el que uno o más átomos de hidrógeno están unidos al átomo de carbono o nitrógeno, dicho átomo de carbono o nitrógeno está opcionalmente sustituido con algunos otros sustituyentes. Por ejemplo, "R es H, alquilo C_1-C_3 o fenilo, y R está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-3 grupos seleccionados entre -F, oxo y perfluoroalquilo C_1-C_3 ", significa que R es 1) H (cuando R es H, R no puede estar sustituido adicionalmente); 2) alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-3 grupos seleccionados entre -F, oxo y perfluoroalquilo C_1-C_3 ; y 3) fenilo opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-3 grupos seleccionados entre -F y perfluoroalquilo C_1-C_3 . La sustitución opcional de oxo no se aplica cuando R es fenilo porque ningún sólo átomo del grupo fenilo posee dos átomos de hidrógeno que puedan sustituirse con oxo, es decir enlace $=O$. Cuando un grupo está adicionalmente sustituido con un "-(alquileo C_1-C_4)-", significa que el "-(alquileo C_1-C_4)-", junto con el átomo de nitrógeno o el átomo de carbono del grupo al que "alquileo C_1-C_4 " está unido, forman un carbono o heteroespirociclo.

30 Una "composición farmacéutica" se refiere a una mezcla de uno o más de los compuestos descritos en el presente documento, o sales fisiológica/farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos o profármacos de los mismos, con otros componentes químicos, tales como vehículos y excipientes fisiológica/farmacéuticamente aceptables. El propósito de una composición farmacéutica es facilitar la administración de un compuesto a un organismo.

35 Como se usa en el presente documento, un "vehículo fisiológica/farmacéuticamente aceptable" se refiere a un vehículo o diluyente que no provoca irritación excesiva a un organismo y no invalida la actividad biológica y propiedades del compuesto administrado.

Un "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sustancia inerte añadida a una composición farmacéutica para facilitar adicionalmente la administración de un compuesto. Lo ejemplos, sin limitación, de excipientes incluyen carbonato cálcico, fosfato cálcico, diversos azúcares y tipos de almidón, derivados de celulosa, gelatina, aceites vegetales y polietilenglicoles.

40 Como se usa en el presente documento, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que mantienen la eficacia biológica y propiedades del compuesto precursor. Dichas sales incluyen:

45 (1) sales de adición de ácido, que pueden obtenerse por reacción de la base libre del compuesto precursor con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico, y similares, o con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido oxálico, (D) o (L) ácido málico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico, y similares; o

50 (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto precursor se reemplaza con un ión metálico, por ejemplo, un ión de metal alcalino, un ión de metal alcalinotérreo, o un ión de aluminio; o se coordina con una base orgánica, tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina y similares.

"PK" se refiere a proteína tirosina quinasa receptora (RTK), a tirosina quinasa no receptora o "celular" (CTK) y a serina-treonina quinasas (STK).

"Modulación" o "modular" se refiere a la modificación de la actividad catalítica de las RTK, CTK y STK. En particular, modular se refiere a la activación de la actividad catalítica de las RTK, CTK y STK, preferentemente la activación o

inhibición de la actividad catalítica de las RTK, CTK y STK, dependiendo de la concentración del compuesto o sal al que la RTK, CTK o STK se expone o, más preferentemente, la inhibición de la actividad catalítica de las RTK, CTK y STK.

5 "Actividad catalítica" se refiere al índice de fosforilación de tirosina bajo la influencia, directa o indirecta, de las RTK y/o CTK o la fosforilación de serina y treonina bajo la influencia, directa o indirecta, de las STK.

10 "Contactar" se refiere a unir un compuesto de la presente invención y una PK diana de tal manera que el compuesto puede influir sobre la actividad catalítica de la PK, bien directamente, es decir interaccionando con la propia quinasa, o indirectamente, interaccionando con otra molécula de la que depende la actividad catalítica de la quinasa. Tal "contacto" puede conseguirse "*in vitro*", es decir, en un tubo de ensayo, una placa de Petri o similar. En un tubo de ensayo, contactar puede implicar sólo un compuesto y una PK de interés o puede implicar células enteras. Las células también pueden mantenerse o cultivarse en placas de cultivo celular y ponerse en contacto con un compuesto de ese entorno. En este contexto, se ensaya la capacidad de un compuesto particular de influir sobre un trastorno relacionado con PK, es decir, la CI_{50} del compuesto, puede determinarse antes del uso de los compuestos *in vivo* con organismos vivos más complejos. Para células fuera del organismo, existen múltiples procedimientos y son bien conocidos por los expertos en la materia, para poner las PK en contacto con los compuestos incluyendo, pero sin limitación, microinyección celular directa y numerosas técnicas de transporte transmembrana.

"*In vitro*" se refiere a procedimientos realizados en un entorno artificial tal como, por ejemplo, sin limitación, en un tubo de ensayo o medio de cultivo.

20 "*In vivo*" se refiere a procedimientos realizados dentro de un organismo vivo tal como, pero sin limitación, un ratón, una rata o un conejo.

25 "Trastorno relacionado con PK", "trastorno activado por PK" y "actividad PK anómala" se refieren a una afección caracterizada por una actividad catalítica de PK inapropiada, es decir, excesiva o, más comúnmente escasa, donde la PK particular puede ser una RTK, una CTK o una STK. La actividad catalítica inapropiada puede surgir como el resultado de: (1) expresión de PK en células que normalmente no expresan PK, (2) expresión de PK aumentada lo que conduce a proliferación, diferenciación o crecimiento celular no deseado o, (3) expresión de PK disminuida que conduce a reducciones no deseadas en la proliferación, diferenciación y/o crecimiento. El exceso de actividad de una PK se refiere a la amplificación del gen que codifica una PK particular o la producción de un nivel de actividad de PK que puede estar relacionada con un trastorno de proliferación, diferenciación y/o crecimiento celular (es decir, a medida que el nivel de la PK aumenta, la gravedad de uno o más de los síntomas del trastorno celular aumentan). La actividad escasa es, por supuesto; lo contrario, en la que la gravedad de uno o más síntomas de un trastorno celular aumenta a medida que el nivel de la actividad de PK disminuye.

35 "Trata", "tratar" y "tratamiento" se refieren a un procedimiento para aliviar o anular un trastorno celular mediado por PK y/o sus síntomas relacionados. Particularmente con respecto al cáncer, estos términos significan simplemente que la expectativa de vida de un individuo que padece un cáncer estará aumentada o que uno o más de los síntomas de la enfermedad se reducirán. "Organismo" se refiere a cualquier entidad viva que comprende al menos una célula. Un organismo vivo puede ser tan sencillo, por ejemplo, como una simple célula eucariota única o tan complejo como un mamífero, incluyendo un ser humano.

40 "Cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a aquella cantidad del compuesto que se está administrando que aliviará hasta algún grado uno o más de los síntomas del trastorno que se está tratando. En lo que respecta al tratamiento del cáncer, una cantidad terapéuticamente eficaz se refiere a aquella cantidad que tiene al menos uno de los siguientes efectos:

- (1) reducción del tamaño del tumor:
- (2) inhibición (es decir, ralentización hasta algún grado, preferentemente parar) de metástasis tumoral:
- (3) inhibición hasta algún grado (es decir, ralentización hasta algún grado, preferentemente parar) del crecimiento tumoral, y
- 45 (4) alivio hasta algún grado (o, preferentemente, eliminación) de uno o más de los síntomas asociados con el cáncer.

50 "Supervisar" se refiere a observar o detectar el efecto de poner en contacto un compuesto con una célula que expresa una PK particular. El efecto observado o detectado puede ser un cambio en el fenotipo celular, en la actividad catalítica de una PK o un cambio en la interacción de una PK con un compañero de unión natural. En la materia se conocen bien técnicas para observar o detectar tales efectos. El efecto se selecciona entre un cambio o una ausencia de cambio en un fenotipo celular, un cambio o ausencia de cambio en la actividad catalítica de dicha proteína quinasa o un cambio o una ausencia de cambio en la interacción de dicha proteína quinasa con un compañero de unión natural en un aspecto final de la presente invención.

55 "Fenotipo celular" se refiere al aspecto exterior de una célula o tejido o a la función biológica de la célula o tejido. Los ejemplos, sin limitación, de un fenotipo celular son el tamaño celular, el crecimiento celular, la proliferación celular, la diferenciación celular, la supervivencia celular, la apoptosis y la captación y uso de nutrientes. Tales características fenotípicas pueden medirse por técnicas bien conocidas en la materia.

"Compañero de unión natural" se refiere a un polipéptido que se une a una PK particular en una célula. Los compañeros de unión naturales pueden desempeñar un papel en la propagación de una señal en un procedimiento de transducción de señal mediado por PK. Un cambio en la interacción del compañero de unión natural con la PK puede manifestarse como una concentración aumentada o disminuida del complejo PK/compañero de unión natural y, como resultado, en un cambio observable en la capacidad de la PK para mediar la transducción de señal.

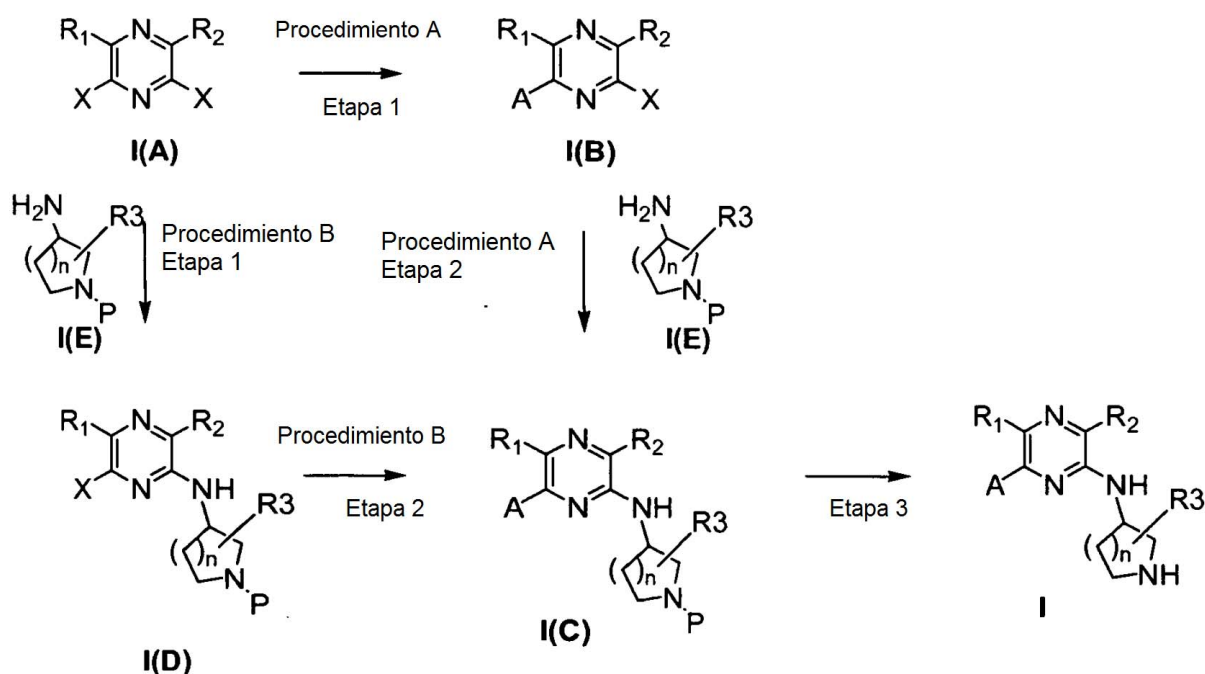
El término "estereoisómeros" se refiere a compuestos que poseen una constitución química idéntica, pero difieren con respecto a la disposición de sus átomos o grupos en el espacio. En particular, el término "enantiómeros" se refiere a dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares no superpuestas entre sí. Las expresiones "racémico" o "mezcla racémica", como se usa en el presente documento, se refieren a una mezcla 1:1 de enantiómeros de un compuesto particular. El término "diastereómeros", se refiere, por otro lado, a la relación entre un par de estereoisómeros que comprenden dos o más centros asimétricos y que no son imágenes especulares entre sí.

Descripción detallada

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse usando las vías de reacción y esquemas sintéticos descritos a continuación, empleando las técnicas disponibles en la materia usando materiales de partida que se encuentran fácilmente disponibles. La preparación de algunas realizaciones de la presente invención se describe con detalle en los siguientes ejemplos, pero los expertos habituales en la materia reconocerán que las preparaciones descritas pueden adaptarse fácilmente para preparar otras realizaciones de la presente invención. Por ejemplo, la síntesis de compuestos no ilustrados de acuerdo con la presente invención puede realizarse por modificaciones evidentes para los expertos en la materia, por ejemplo, protegiendo apropiadamente grupos de interferencia, cambiando a otros reactivos adecuados conocidos en la materia o realizando modificaciones de condiciones de reacción rutinarias. Como alternativa, otras reacciones indicadas en el presente documento o conocidas en la materia se reconocerán ya que poseen adaptabilidad para preparar otros compuestos de la presente invención.

Los compuestos de la estructura general representada por I se preparan de acuerdo con tres procesos sintéticos generales; **Procedimiento A** y **Procedimiento B** descritos en el Esquema 1, **Procedimiento C** y **Procedimiento D** descritos en el Esquema 2 y **Procedimiento E** y **Procedimiento F** descritos en el Esquema 3.

Esquema 1



Procedimiento A

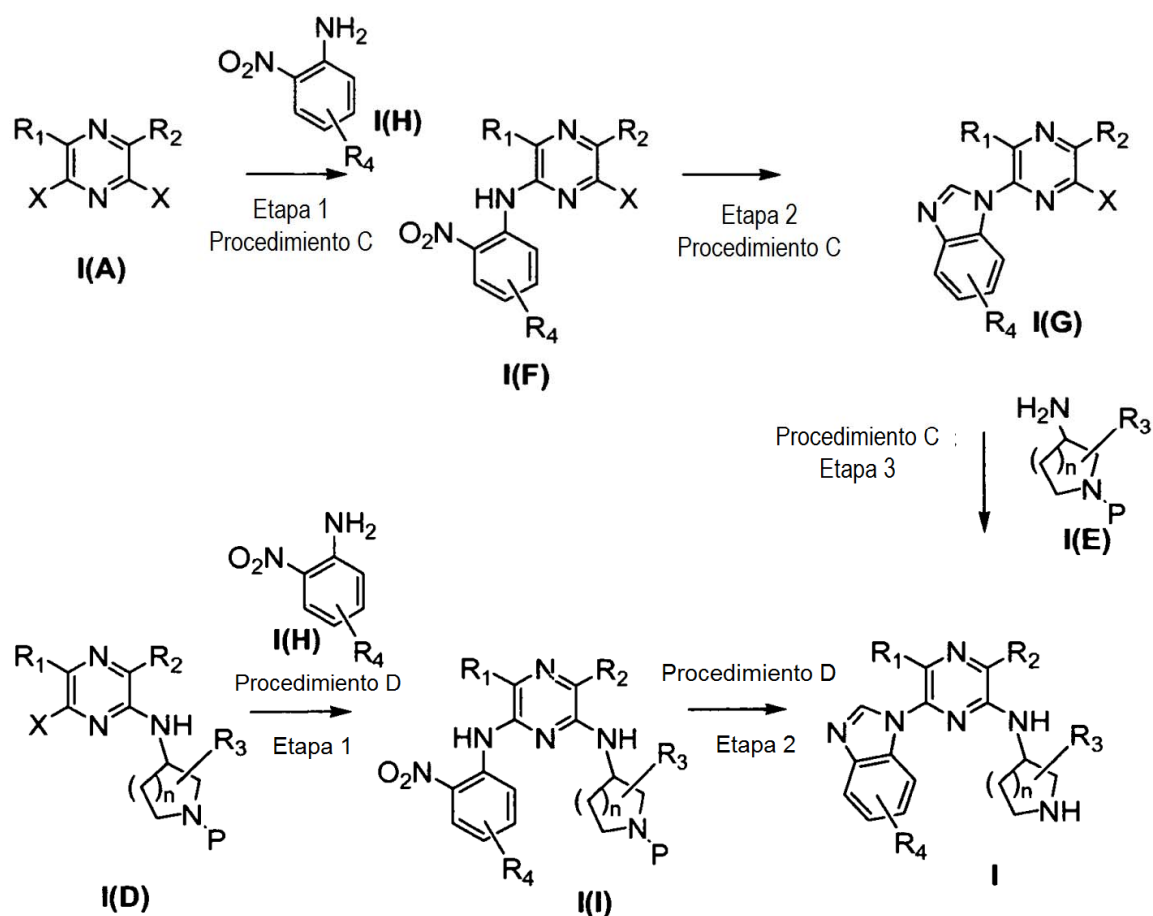
El Compuesto **I(A)**, en el que X es Cl , Br o I , se convierte en el Compuesto **I(B)**, tratando **I(A)** con un heterociclo y usando las condiciones de reacción de Heck o con ácido borónico de la fórmula $A-B(OH)_2$ o un éster borónico correspondiente, siguiendo condiciones de reacción de Suzuki modificadas conocidas para los expertos en la materia, o con un trimetilestanilo o tributilestanilo de la fórmula $A-Sn(R)_3$. En casos en los que el Compuesto **I(B)** contiene un heterociclo unido con N "A", éste puede obtenerse haciendo reaccionar el heterociclo adecuado con el

Compuesto **I(A)**, en el que X es F, Cl, Br o I, en un disolvente adecuado, por ejemplo, dimetilformamida, en presencia de una base, por ejemplo, carbonato de cesio, a una temperatura elevada que varía de 40 °C a 220 °C, durante un periodo de tiempo que varía de una hora a unos pocos días. El Compuesto **I(B)** se convierte en el Compuesto **I(C)** por tratamiento con una amina del tipo **I(E)** en un disolvente adecuado, por ejemplo, dimetilsulfóxido, en presencia de una base, por ejemplo, fluoruro de cesio, a una temperatura elevada que varía de 40 °C a 220 °C, durante un periodo de tiempo que varía de una hora a unos pocos días. Dependiendo del grupo de protección **P** usado, el Compuesto **I(C)** puede convertirse en el Compuesto **I**, tanto en condiciones ácidas, tales como HCl en un disolvente, tal como dioxano, metanol o agua, o mediante hidrogenación usando un catalizador, tal como paladio sobre carbón, o en condiciones básicas a temperaturas que varían de 20 °C a 200 °C.

Procedimiento B

El Compuesto **I(A)**, en el que X es F, Cl, Br o I se convierte en el Compuesto **I(D)** por tratamiento con una amina del tipo **I(E)** en un disolvente adecuado, por ejemplo, dimetilsulfóxido, en presencia de una base, por ejemplo, fluoruro de cesio, a una temperatura elevada que varía de 40 °C a 220 °C durante un periodo de tiempo que varía de una hora a unos pocos días. El Compuesto **I(D)** se convierte en el Compuesto **I(C)** por tratamiento con un heterociclo, siguiendo condiciones para la reacción de Heck o con ácido borónico de la fórmula $R_1-B(OH)_2$ o un éster borónico correspondiente, siguiendo condiciones de reacción de Suzuki modificadas conocidas para los expertos en la materia, o con un trimetilestanilo o tributilestanilo de la fórmula $R_1-Sn(R)_3$. En casos en los que el Compuesto **I(C)** contiene un heterociclo unido en N "A", éste puede obtenerse haciendo reaccionar el heterociclo adecuado con el Compuesto **I(D)**, en el que X es F, Cl, Br o I en un disolvente adecuado, por ejemplo, dimetilformamida, en presencia de una base, por ejemplo, carbonato de cesio, a una temperatura elevada que varía de 40 °C a 220 °C durante un periodo de tiempo que varía de una hora a unos pocos días. El Compuesto **I** puede obtenerse a partir del Compuesto **I(C)** eliminando un grupo de protección **P** como se ha descrito en el Procedimiento A.

Esquema 2



Procedimiento C

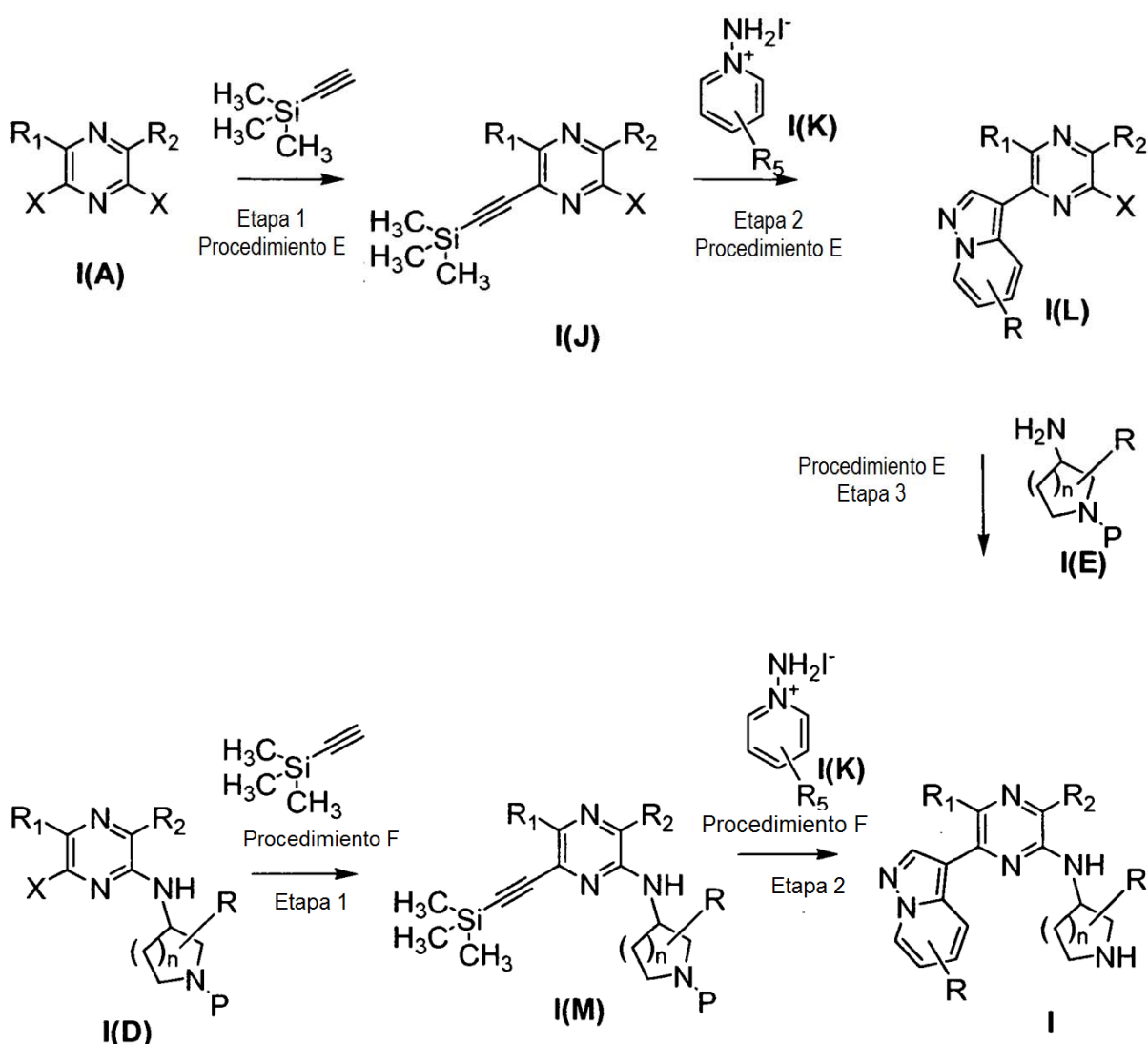
En referencia al Esquema 2 anterior, el Compuesto **I** puede prepararse partiendo de la reacción de aminación de paladio del Compuesto **I(A)**, en el que X es F, Cl, Br o I y un 2-amino-nitrobenceno adecuado **I(H)** para proporcionar

el Compuesto **I(F)** de acuerdo con Etapa 1. La reducción del grupo nitro seguido de adición de acetato de formamidina para proporciona el benzoimidazol **I(G)**. En la Etapa 3, el Compuesto **I(G)** se convierte en el Compuesto **I** por tratamiento con una amina del tipo **I(E)** en un disolvente adecuado, por ejemplo, dimetilsulfóxido, en presencia de una base, por ejemplo, fluoruro de cesio, a una temperatura elevada que varía de 40 °C a 220 °C durante un periodo de tiempo que varía de una hora a unos pocos días seguido de eliminación posterior del grupo de protección **P** como se ha descrito en la Etapa 3 del **Procedimiento A**.

Procedimiento D

El Compuesto **I(D)**, obtenido de acuerdo con la etapa 1 del **Procedimiento A** como se describe en el Esquema 1, en el que X es Cl, Br o I puede convertirse en el Compuesto **I(I)** mediante una reacción de aminación de paladio por tratamiento con 2-amino-nitrobenzo **I(H)**. La reducción del grupo nitro seguido de la adición de acetato de formamidina proporciona el benzoimidazol **I** después de la eliminación posterior el grupo de protección **P** como se ha descrito en la Etapa 3 del **Procedimiento A**.

Esquema 3



Procedimiento E

En referencia al Esquema 3 anterior, el Compuesto **I** puede prepararse partiendo de la reacción de acoplamiento de Sonogashira del Compuesto **I(A)**, en el que X es F, Cl, Br o I, y trimetilsililacetileno para proporcionar el Compuesto **I(J)**. El tratamiento de **I(J)** con una base, tal como carbonato potásico en un disolvente, tal como metanol, seguido de reacción con el Compuesto **I(K)** y una base, tal como DBU en un disolvente, tal como acetonitrilo a una temperatura elevada que varía de 40 °C a 150 °C, proporciona el Compuesto **I(L)**, que puede convertirse en el Compuesto **I** de una manera descrita de acuerdo con la Etapa 3 del **Procedimiento C** en el Esquema 2.

Procedimiento F

El Compuesto **I(D)**, obtenido de acuerdo con la etapa 1 del **Procedimiento A** como se describe en el Esquema 1, en el que X es F, Cl, Br o I, puede convertirse en el Compuesto **I(M)** mediante una reacción de acoplamiento de Sonogashira mediada por paladio con trimetilsililacetileno. El tratamiento de **I(M)** con una base, tal como carbonato potásico en un disolvente, tal como metanol, seguido de reacción con el Compuesto **I(K)** y una base, tal como DBU en un disolvente, tal como acetonitrilo a una temperatura elevada que varía de 40 °C a 150 °C, proporciona el Compuesto **I** deseado después de la eliminación del grupo protector **P** de una manera descrita de acuerdo con la Etapa 3 del **Procedimiento A** en el Esquema 1.

Los inventores también han preparado aminas que no están disponibles en el mercado que usaron en la síntesis de los compuestos de la presente invención. La síntesis de estas aminas se describe siguiendo los Ejemplos Específicos de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención pueden tener átomos de carbono asimétricos. Los enlaces de carbono-carbono de los compuestos de la presente invención pueden representarse en el presente documento usando una línea continua (—), una cuña continua (▴), o una cuña de puntos (⋯). El uso de una línea continua para representar enlaces a átomos de carbono asimétricos pretende indicar todos los posibles estereoisómeros (por ejemplo, enantiómeros específicos, mezclas racémicas, etc.) en se átomo de carbono están incluidas. El uso de una cuña continua o de puntos para representar enlaces a átomos de carbono asimétricos pretende indicar que únicamente pretende incluirse el estereoisómero que se muestra. Es posible que compuestos de la invención contengan más de un átomo de carbono asimétrico. En esos compuestos, el uso de una línea continua para representar enlaces a átomos de carbono asimétricos pretende indicar que pretenden incluirse todos los estereoisómeros posibles. Por ejemplo, a menos que se indique lo contrario, se pretende que los compuestos de la presente invención puedan existir en forma de enantiómeros y diastereómeros o como racematos y mezclas de los mismos. El uso de una línea continua para representar enlaces a uno o más átomos de carbono asimétricos en un compuesto de la invención y el uso de una cuña continua o de puntos para representar enlaces a otros átomos de carbono asimétricos en el mismo compuesto pretende indicar que una mezcla de diastereómeros está presente.

Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o resolución del racemato usando, por ejemplo, cromatografía líquida quiral a alta presión (HPLC). Como alternativa, el racemato (o precursor racémico) puede hacerse reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol, o, en el caso en el que el compuesto contenga un resto ácido o básico, un ácido o base, tal como ácido tartárico o 1-feniletilamina. La mezcla diastereomérica resultante puede separarse por cromatografía y/o cristalización fraccionada y uno o ambos de los diastereómeros convertirse en el enantiómero o enantiómeros puros correspondientes por medios bien conocidos para los expertos en la materia. Los compuestos quirales de la invención (y precursores quirales de los mismos) pueden obtenerse en forma enantioméricamente enriquecida usando cromatografía, típicamente HPLC, sobre una resina asimétrica como fase móvil que consiste en un hidrocarburo, típicamente heptano o hexano, que contiene isopropanol del 0 al 50%, típicamente del 2 al 20%, y del 0 al 5% de una alquilamina, típicamente dietilamina al 0,1%. La concentración del eluato proporciona la mezcla enriquecida.

Los conglomerados estereoisoméricos pueden separarse por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia. Véase, por ejemplo "Stereochemistry of Organic Compounds" por E. L. Eliel (Wiley, Nueva York, 1994), la divulgación de los mismos se incorpora en el presente documento como referencia en su totalidad.

Cuando un compuesto de la invención contiene un grupo alqueno o alquenoileno, son posibles isómeros geométricos *cis/trans* (o *Z/E*). Los isómeros *cis/trans* pueden separarse por técnicas convencionales bien conocidas para los expertos en la materia, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada. Cuando pueden interconvertirse isómeros estructurales mediante una barrera de baja energía, pueden aparecer isomerismos tautoméricos ("tautomerismos"). Éstos pueden tomar la forma de tautomerismos de protón en compuestos de la presente invención que contienen, por ejemplo, un grupo imino, ceto u oxima, o los denominados tautomerismos de valencia en compuestos que contienen un resto aromático. De ahí que un solo compuesto pueda mostrar más de un tipo de isomerismo. Se incluyen dentro del alcance de la invención todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautoméricas de los compuestos de la invención, incluyendo compuestos que muestran más de un tipo de isomería, y mezclas de uno o más de los mismos.

Pueden prepararse sales de la presente invención de acuerdo con procedimientos conocidos para los expertos en la materia. Los ejemplos de sales incluyen, pero sin limitación, sales acetato, acrilato, bencenosulfonato, benzoato (tal como clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato y metoxibenzoato), bicarbonato, bisulfato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, butina-1,4-dioato, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, caproato, caprilato, clavulanato, citrato, decanoato, diclorhidrato, dihidrogenofosfato, edetato, edisilato, estolato, esilato, etilsuccinato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolato, glicolitarisanilato, heptanoato, hexin-1,6-dioato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, γ -hidroxibutirato, yoduro, isobutirato, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metafosfato, metanosulfonato, metilsulfato, monohidrogenofosfato, mucato, napsilato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, nitrato, oleato, oxalato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fenilacetatos, fenilbutirato, fenilpropionato, ftalato,

fosfato/difosfato, poligalacturonato, propanosulfonato, propionato, propiolato, pirofosfato, piro sulfato, salicilato, estearato, subacetato, suberato, succinato, sulfato, sulfonato, sulfito, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietoduro, y valerato.

Los compuestos de la presente invención que son de naturaleza básica son capaces de formar una gran diversidad de sales con diversos ácidos orgánicos e inorgánicos. Aunque dichas sales deben ser farmacéuticamente aceptables para su administración a animales, normalmente es deseable en la práctica aislar inicialmente el compuesto de la presente invención de la mezcla de reacción en forma de una sal farmacéuticamente inaceptable y después simplemente convertir esta última en el compuesto de base libre por tratamiento con un reactivo alcalino y posteriormente convertir esta última base libre en una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácidos de los compuestos básicos de la presente invención pueden prepararse tratando el compuesto básico con una cantidad sustancialmente equivalente del ácido mineral u orgánico seleccionado, en un medio disolvente acuoso o en un disolvente orgánico adecuado, tal como metanol o etanol. Después de la evaporación del disolvente, se obtiene la sal del ácido deseado. La sal del ácido deseada también puede precipitarse de una solución de la base libre en un disolvente orgánico mediante la adición a la solución de un ácido mineral u orgánico apropiado.

Aquellos compuestos de la presente invención que son de naturaleza ácida son capaces de formar sales de bases con diversos cationes farmacológicamente aceptables. Los ejemplos de dichas sales incluyen las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos y, particularmente, las sales sódicas y potásicas. Todas estas sales se preparan por técnicas convencionales. Las bases químicas que se usan como reactivos para preparar las sales farmacéuticamente aceptables de bases de la presente invención son las que forman sales no tóxicas de bases con los compuestos ácidos de la presente invención. Tales sales no tóxicas de bases incluyen las que se obtienen a partir de cationes farmacológicamente aceptables, tales como sodio, potasio, calcio y magnesio, etc. Estas sales pueden prepararse por cualquier procedimiento adecuado, por ejemplo, el tratamiento de del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino o hidróxido de metal alcalinotérreo, o similares. Los ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen sales orgánicas obtenidas a partir de aminoácidos, tales como glicina y arginina, amoniaco, aminas primarias secundarias y terciarias, y aminas cíclicas, tales como piperidina, morfina y piperazina, y sales inorgánicas obtenidas a partir de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, cinc, aluminio y litio. Estas sales también pueden prepararse por tratamiento de los compuestos ácidos correspondientes con una solución acuosa que contiene los cationes farmacológicamente aceptables deseados, y después evaporando la solución resultante a sequedad, preferentemente a presión reducida. Como alternativa, también pueden prepararse mezclando soluciones alcalólicas inferiores de los compuestos ácidos y el alcóxido de metal alcalino deseado, y después evaporando la solución resultante a sequedad de la misma manera que antes. En cualquier caso, preferentemente se emplean cantidades estequiométricas de reactivos con el fin de garantizar que se completa la reacción y rendimientos máximos del producto final deseado.

Si el compuesto de la invención es una base, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse por cualquier procedimiento adecuado disponible en la técnica, por ejemplo, tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, un ácido piranosídico, tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, un alfa-hidroxi ácido, tal como ácido cítrico o ácido tartárico, un aminoácido, tal como ácido aspártico o ácido glutámico, un ácido aromático, tal como ácido benzoico o ácido cinnámico, un ácido sulfónico, tal como ácido p-toluenosulfónico o ácido etanosulfónico, o similares.

En el caso de compuestos que son sólidos, se entiende por los expertos en la materia que los compuestos y sales de la invención en diferentes formas cristalinas o polimórficas, o en una forma amorfa, se pretende que todas ellas estén dentro del alcance de la presente invención.

La invención también incluye compuestos de la invención marcados isotópicamente, en los que uno o más átomos están reemplazados con un átomo que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, tales como ^2H y ^3H , carbono, tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , cloro, tales como ^{36}Cl , flúor, tales como ^{18}F , yodo, tales como ^{123}I y ^{125}I , nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N , oxígeno, tales como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , fósforo, tales como ^{32}P y azufre, tales como ^{35}S . Ciertos compuestos de la invención marcados isotópicamente, por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos radiactivos tritio, ^3H y carbono-14, ^{14}C , son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y sencillos medios de detección. La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor semi-vida in vivo o menos requisitos de dosificación, y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , pueden ser útiles en los estudios de Tomografía de Emisión de Positrones (PET) para examinar la ocupación del sustrato receptor.

Los compuestos marcados con isótopos de la invención pueden prepararse generalmente por técnicas

convencionales conocidas por los expertos en la materia o por procedimientos análogos a los descritos en el presente documento, usando un reactivo isotópicamente marcado adecuado en lugar del reactivo no marcado que se emplea de otra manera.

Los compuestos de la invención pueden existir tanto en formas solvatadas como sin solvatar. El término "solvato" se usa en el presente documento para describir un complejo molecular que comprende un compuesto de la invención y una cantidad de una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptable. El término "hidrato" se emplea cuando dicho disolvente es agua. Los ejemplos de formas de solvato incluyen, pero sin limitación, compuestos de la invención en asociación con agua, isopropanol, etanol, metanol, dimetilsulfóxido (DMSO), acetato de etilo, ácido acético, etanolamina o mezclas de los mismos. Se contempla específicamente en la presente invención que una molécula de disolvente pueda estar asociada con una molécula de los compuestos de la presente invención, tal como un hidrato.

Además, se contempla especialmente que en la presente invención, más de una molécula de disolvente pueda estar asociada con una molécula de los compuestos de la presente invención, tal como un dihidrato. Además, se contempla especialmente que en la presente invención menos de una molécula de disolvente pueda estar asociada con una molécula de los compuestos de la presente invención, tal como un hemihidrato. Además, se contemplan solvatos de la presente invención como solvatos de compuestos de la presente invención que mantienen la eficacia biológica de la forma no hidratada de los compuestos.

Los profármacos de los compuestos descritos en el presente documento también están dentro del alcance de la divulgación. Por tanto, ciertos derivados de los compuestos de la presente invención, pudiendo tener dichos derivados poca o ninguna actividad farmacológica por sí mismos, cuando se administran en o sobre el cuerpo pueden convertirse en compuestos de la presente invención que tienen la actividad deseada, por ejemplo, por escisión hidrolítica. Dichos derivados se denominan "profármacos". Puede encontrarse información adicional sobre el uso de profármacos en *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi y W. Stella) y en *Bioreversible Carriers in Drug Design*, Pergamon Press, 1987 (ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association).

Pueden producirse profármacos de acuerdo con la invención, por ejemplo, reemplazando las funcionalidades presente adecuadas en los compuestos de la presente invención con ciertos restos conocidos para los expertos en la materia como "pro-restos" como se describe, por ejemplo, en *Design of Prodrugs* por H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

Algunos ejemplos de profármacos de acuerdo con la divulgación incluyen:

- (i) cuando los compuestos de la presente invención contienen una funcionalidad de ácido carboxílico (-COOH), un compuesto profármaco en el que el hidrógeno de la funcionalidad ácido carboxílico del compuesto está reemplazado con alquilo(C₁-C₈) para formar el éster correspondiente;
- (ii) cuando los compuestos de la presente invención contienen una funcionalidad alcohol (-OH), un compuesto profármaco en el que el hidrógeno de la funcionalidad alcohol del compuesto está reemplazado con alcanoiloximetilo(C₁-C₆) para formar el éter correspondiente; y
- (iii) cuando los compuestos de la presente invención contienen una funcionalidad amino primaria o secundaria (-NH₂ o -NHR, en las que R ≠ H), un compuesto profármaco en el que, como puede ser el caso, uno o ambos hidrógenos de la funcionalidad amino del compuesto I está/están reemplazados con alcanoil(C₁-C₁₀) para formar la amida correspondiente.

Ejemplos adicionales de grupos de reemplazo de acuerdo con los ejemplos anteriores y ejemplos de otros tipos de profármaco pueden encontrarse en las referencias mencionadas anteriormente. Además, ciertos compuestos de la presente invención pueden actuar por sí mismo como profármacos de otros compuestos de la presente invención.

En el ámbito de la divulgación también se incluyen metabolitos de compuestos de la presente invención, es decir, compuestos formados *in vivo* después de la administración del fármaco. Algunos ejemplos de metabolitos de acuerdo con la invención incluyen:

- (i) cuando los compuestos de la presente invención contienen un grupo metilo, un derivado hidroximetilo de los mismos (por ejemplo -CH₃ → -CH₂OH);
- (ii) cuando los compuestos de la presente invención contienen un grupo alcoxi, un derivado hidroxi de los mismos (por ejemplo -OR → -OH);
- (iii) cuando los compuestos de la presente invención contienen un grupo amino terciario, un derivado amino secundario de los mismos (por ejemplo -NR¹R² → -NHR¹ o -NHR²);
- (iv) cuando los compuestos de la presente invención contienen un grupo amino secundario, un derivado primario de los mismos (por ejemplo -NHR¹ → -NH₂);
- (v) cuando los compuestos de la presente invención contienen un resto fenilo, un derivado fenol de los mismos (por ejemplo -Ph → -PhOH); y
- (vi) cuando los compuestos de la presente invención contienen un grupo amida, un derivado del ácido carboxílico de los mismos (por ejemplo -CONH₂ → COOH).

Los compuestos de la presente invención destinados para el uso farmacéutico pueden administrarse como productos cristalinos o amorfos o mezclas de los mismos. Estos pueden obtenerse, por ejemplo, como cargas sólidas, polvos o películas por procedimientos tales como precipitación, cristalización, liofilización, secado por pulverización o secado evaporativo. Para este fin puede usarse microondas o radiofrecuencia.

- 5 Los compuestos pueden administrarse en solitario o en combinación con uno o más de otros compuestos de la invención o en combinación con uno o más de otros fármacos (o como cualquier combinación de los mismos). Generalmente, se administrarán como una formulación junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" como se usa en el presente documento para describir cualquier principio distinto del compuesto (o compuestos) de la invención. La elección del excipiente dependerá, en gran medida, grado de
10 factores tales como el modo de administración particular, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y estabilidad y de la naturaleza de la forma de dosificación.

- Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administrar los compuestos de la presente invención y procedimientos para su preparación serán fácilmente evidentes para los expertos en la materia. Dichas composiciones y procedimientos para su preparación pueden encontrarse, por ejemplo, en 'Remington's
15 Pharmaceutical Sciences', 19ª edición (Mack Publishing Company, 1995), cuya divulgación se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

Administración oral

- Los compuestos de la presente invención pueden administrarse por vía oral. La administración oral puede implicar la deglución, de manera que el compuesto entre en el tracto gastrointestinal, o puede emplearse la administración
20 bucal o sublingual mediante las cuales el compuesto entra en la corriente sanguínea directamente desde la boca.

Las formulaciones adecuadas para la administración oral incluye formulaciones sólidas tales como comprimidos, cápsulas que contienen partículas, líquidos o polvos, pastillas para chupar (incluyendo cargas líquidas), chicles, multi- y nano-partículas, geles, soluciones sólidas, liposomas, películas (incluyendo las mucoadhesivas), óvulos, pulverizadores y formulaciones líquidas.

- 25 Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Tales formulaciones pueden usarse como cargas en cápsulas blandas o duras y típicamente incluyen un vehículo, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa o un aceite adecuado y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas también pueden prepararse mediante la reconstrucción de un sólido, por ejemplo, a partir de una bolsita.

- 30 Los compuestos de la presente invención también pueden usarse formas de dosificación de disolución rápida, disgregación rápida tales como las descritas, por ejemplo, en Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986 por Liang y Chen (2001), cuya divulgación se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

- Para las formas de dosificación en comprimidos, dependiendo de la dosis, el fármaco puede constituir del 1% en peso al 80% en peso de la forma de dosificación, más típicamente del 5% en peso al 60% en peso de la forma de dosificación. Además del fármaco, los comprimidos generalmente contienen un disgregante. Los ejemplos de
35 disgregantes incluyen glicolato almidón sódico, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa cálcica, croscarmelosa sódica, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropil celulosa sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado y alginato sódico. Generalmente, el disgregante comprenderá del 1% en peso al 25% en peso, preferentemente del 5% en peso al 20% en peso de la forma de dosificación.
40

- Los aglutinantes se usan generalmente para conferir cualidades cohesivas a la formulación en comprimidos. Los aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropil celulosa e hidroxipropil metilcelulosa. Los comprimidos también pueden contener diluyentes, tales como lactosa (monohidratada, monohidratada secada por
45 pulverización, anhidra y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y fosfato de calcio dihidratado.

- Los comprimidos también pueden contener opcionalmente agentes tensioactivos, tales como lauril sulfato sódico y polisorbato 80, y emolientes tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los agentes tensioactivos están típicamente en cantidades de desde el 0,2% al 5% en peso del comprimido y los emolientes típicamente
50 desde el 0,2% en peso al 1% en peso del comprimido.

Los comprimidos también contienen generalmente lubricantes tal como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, estearil fumarato de sodio y mezclas de estearato de magnesio con lauril sulfato de sodio. Los lubricantes generalmente están presentes en cantidades de desde el 0,25% en peso al 10% en peso, preferentemente desde el 0,5% en peso al 3% en peso del comprimido.

- 55 Otros ingredientes convencionales incluyen antioxidantes, colorantes, agentes saporíferos, conservantes y agentes enmascaradores del sabor.

Los comprimidos ejemplares contienen hasta aproximadamente el 80% en peso del fármaco, de aproximadamente el 10% aproximadamente el 90% de aglutinante, de aproximadamente el 0% en peso a aproximadamente el 85% en peso de diluyente, de aproximadamente el 2% en peso a aproximadamente el 10% en peso de disgregante y de aproximadamente el 0,25% en peso a aproximadamente el 10% en peso de lubricante.

- 5 Las mezclas de comprimidos pueden comprimirse directamente o mediante un rodillo para formar comprimidos. Las mezclas o partes de mezclas de comprimidos pueden, como alternativa, granularse en húmedo, en seco, en estado fundido, coagularse en estado fundido o extruirse antes de la formación del comprimido. La formulación final puede incluir una o más capas y puede revestirse o no; o encapsularse.

- 10 La formulación de comprimidos se analiza con detalle en "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1", por H. Lieberman y L. Lachman, Marcel Dekker, N. Y., N. Y., 1980 (ISBN 0-8247-6918-X), cuya divulgación se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

Las formulaciones sólidas para administración oral pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsátil, controlada, dirigida y programada.

- 15 En la Patente de Estados Unidos Nº 6.106.864 se describen formulaciones adecuadas de liberación modificada. En Verma y col, Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14 (2001) pueden encontrarse detalles de otras tecnologías de liberación adecuadas tales como dispersiones de alta energía y partículas osmóticas y revestidas. El uso de chicle para conseguir la liberación controlada se describe en el documento WO 00/35298. Las divulgaciones de estas referencias se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad.

20 **Administración parenteral**

- Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse directamente en la corriente sanguínea, en el músculo o en un órgano interno. Los medios adecuados para la administración parenteral incluyen la administración intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular y subcutánea. Los dispositivos adecuados para la administración parenteral incluyen 25 inyectores de aguja (incluyendo microagujas), inyectores sin aguja y técnicas de infusión.

Las formulaciones parenterales son típicamente soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, hidratos de carbono y agentes tamponantes (preferentemente de un pH de 3 a 9) pero, para algunas aplicaciones, estas pueden formularse más adecuadamente como una solución no-acuosa estéril o como una forma seca para usar junto con un vehículo adecuado tal como agua apirógena, estéril.

- 30 La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, por liofilización pueden conseguirse fácilmente usando técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas por los expertos en la materia. La solubilidad de los compuestos de la presente invención usados en la preparación de soluciones parenterales puede aumentarse mediante el uso de técnicas de formulación apropiadas, tales como la incorporación de agentes potenciadores de la solubilidad.

- 35 Las formulaciones para administración parenteral pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen la liberación retardada, sostenida, pulsátil, controlada, dirigida y programada. Por tanto los compuestos de la presente invención pueden formularse como un sólido, semisólido o líquido tixotrópico para administración como un depósito implantado que proporciona liberación modificada del compuesto activo. Los ejemplos de tales formulaciones incluyen endoprótesis vasculares revestidas 40 con fármacos y microsferas de PGLA.

Administración tópica

- Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse por vía tópica en la piel o mucosa, es decir, por vía dérmica o transdérmica. Las formulaciones típicas para este fin incluyen geles, hidrogeles, lociones, 45 soluciones, cremas, pomadas, polvos medicinales, vendajes, espumas, películas, parches dérmicos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendas y microemulsiones. También pueden usarse liposomas. Los vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Pueden incorporarse potenciadores de la penetración, véase, por ejemplo, J Pharm Sci, 88(10), 955-958 by Finnin y Morgan (octubre 1999). Otros medios de administración tópica incluyen la administración por electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis e inyección con microaguja o sin aguja (*por ejemplo* Powderject™, Bioject™, 50 etc.). Las divulgaciones de estas referencias se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad.

Las formulaciones para administración tópica pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsátil, controlada, dirigida y programada.

Administración inhalada/intranasal

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse por vía intranasal o por inhalación, típicamente en forma de un polvo seco (solo, como una mezcla, por ejemplo, en una combinación en seco con lactosa o como partículas de componentes mezclados, por ejemplo, mezclados con fosfolípidos, tales como fosfatidilcolina) a partir de un inhalador para polvo seco o como un pulverizador para aerosol a partir de un envase, una bomba, un pulverizador, un atomizador (preferentemente un atomizador que usa electrodinámica para producir un vapor fino) o un nebulizador presurizado, con o sin el uso de un propulsor adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Para el uso intranasal, el polvo puede incluir un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosán o ciclodextrina.

El envase, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador presurizado contiene una solución o suspensión del compuesto (o compuestos) de la invención que comprende, por ejemplo, etanol, etanol acuoso o un agente alternativo adecuado para liberar, por dispersión, disolución o expansión, el principio activo, un propulsor (o propulsores) como disolvente y un tensioactivo opcional tal, como triolato de sorbitán, ácido oleico o un ácido oligoláctico.

Antes del uso en una formulación de polvo seco o suspensión, el producto farmacológico se microniza a un tamaño adecuado para la administración por inhalación (típicamente menor de 5 micrómetros). Esto puede conseguirse mediante cualquier procedimiento de trituración apropiado, tal como molienda por chorro en espiral, molienda por chorro en lecho fluidizado, proceso con fluidos supercríticos para formar nanopartículas, homogeneización a alta presión o secado por pulverización.

Las cápsulas (fabricadas, por ejemplo, de gelatina o HPMC), vesículas y cartuchos para su uso en un inhalador o insuflador pueden formularse para contener una mezcla en polvo del compuesto de la invención, una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón y un modificador del rendimiento tal como *L*-leucina, manitol o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o puede estar en la forma del monohidrato, preferentemente lo último. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.

Una formulación de solución adecuada para su uso en un atomizador que usa electrodinámica para producir un vapor fino puede contener de 1 µg a 20 mg del compuesto de la invención por accionamiento y el volumen de accionamiento puede variar de 1 µl a 100 µl. Una formulación típica incluye un compuesto de la invención, propilenglicol, agua estéril, etanol y cloruro de sodio. Los disolventes alternativos que pueden usarse en lugar de propilenglicol incluyen glicerol y polietilenglicol.

A estas formulaciones de la invención destinadas para la administración inhalada/intranasal pueden añadirse saporíferos adecuados, tales como mentol y levomentol, o edulcorantes, tales como sacarina o sacarina sódica.

Las formulaciones para la administración inhalada/intranasal pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada usando, por ejemplo, ácido poli(DL-láctico-co-glicólico) (PGLA). Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsátil, controlada, dirigida y programada.

En el caso de inhaladores o aerosoles para polvos secos, la unidad de dosificación se determina por medio de una válvula que administra una cantidad medida. Las unidades de acuerdo con la invención se disponen típicamente para administrar una dosis medida o una "descarga" ("puff") que contiene una cantidad deseada del compuesto de la invención. La dosis diaria global puede administrarse en una sola dosis o, más normalmente, como dosis divididas a lo largo del día.

Administración rectal/intravaginal

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse por vía rectal o vaginal, por ejemplo, en forma de un supositorio, un pesario o un enema. La manteca de cacao es una base de supositorio tradicional, pero pueden usarse diversas alternativas según sea apropiado.

Las formulaciones para administración rectal/vaginal pueden formularse para ser de liberación retardada, sostenida, pulsátil, controlada, dirigida y programada.

Administración ocular

Los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente en los ojos o en los oídos, típicamente en forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en solución salina isotónica, con pH ajustado, estéril. Otras formulaciones adecuadas para la administración ocular y ótica incluyen pomadas, implantes biodegradables (por ejemplo, esponjas con gel absorbible, colágeno) y no biodegradables (por ejemplo, silicona), obleas, lentes y sistemas particulados o vesiculares, tales como niosomas o liposomas. Un polímero tal como ácido poliacrílico reticulado, poli alcohol vinílico, ácido hialurónico, polímero celulósico, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metil celulosa o un polímero heteropolisacárido, por ejemplo, goma gelana, puede incorporarse junto con un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Tales formulaciones también pueden administrarse por iontoforesis.

Las formulaciones para la administración ocular/ótica pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsátil, controlada, dirigida y programada.

Otras tecnologías

5 Los compuestos de la presente invención pueden combinarse con entidades macromoleculares solubles, tales como ciclodextrina y derivados adecuados de la misma o polímeros que contienen polietilenglicol, para mejorar su solubilidad, índice de disolución, enmascaramiento del sabor, biodisponibilidad y/o estabilidad para su uso en cualquiera de los modos de administración anteriormente mencionados.

10 Se observó que los complejos fármaco-ciclodextrina eran, por ejemplo, generalmente útiles para la mayoría de las formas de dosificación y vías de administración. Pueden usarse complejos de inclusión y de no inclusión. Como una alternativa a la formación de complejos directa con el fármaco, la ciclodextrina puede usarse como un aditivo auxiliar, es decir, como un vehículo, diluyente o solubilizante. Más normalmente para estos fines se usan ciclodextrinas alfa, beta y gamma, ejemplos de las cuales pueden encontrarse en las Publicaciones PCT Nos WO 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148, cuyas divulgaciones se incorporan en el presente documento por
15 referencia en su totalidad.

La cantidad del compuesto activo administrado dependerá del sujeto que vaya a tratarse, de la gravedad del trastorno o afección, de la tasa de administración, de la presentación del compuesto y del criterio del médico tratante. Sin embargo, una dosificación eficaz se encuentra típicamente en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal al día, preferentemente de aproximadamente 0,01 a
20 aproximadamente 35 mg/kg/día, en dosis individuales o divididas. Para un ser humano de 70 kg, esta cantidad sería de aproximadamente 0,07 a aproximadamente 7000 mg/día, preferentemente de aproximadamente 0,7 a aproximadamente 2500 mg/día. En algunos casos, pueden ser más que adecuados niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo indicado anteriormente, mientras que en otros casos pueden usarse mayores dosis sin causar ningún efecto secundario perjudicial, dividiéndose tales mayores dosis típicamente en diversas
25 dosis más pequeñas para la administración a lo largo del día.

Esta divulgación también se refiere a un procedimiento para el tratamiento del crecimiento celular anómalo en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal o solvato del mismo, que es eficaz en el tratamiento del crecimiento celular anómalo, en combinación con un agente antitumoral seleccionado del grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes,
30 antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de topoisomerasas, modificadores de la respuesta biológica, anticuerpos, agentes citotóxicos, antihormonas y antiandrógenos.

En una realización de la presente invención el agente antitumoral usado junto con un compuesto de la presente invención y las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento, es un agente anti-angiogénico, un
35 inhibidor de quinasa, un inhibidor de pan quinasa o un inhibidor del factor de crecimiento. Los inhibidores de pan quinasa preferidos incluyen Sutent™ (sunitinib), descrito en la Patente de Estados Unidos Nº 6.573.293 (Pfizer, Inc, NY, USA). Los agentes anti-angiogénicos, incluyen, pero sin limitación, los siguientes agentes, tales como inhibidores del EGF, inhibidores del EGFR, inhibidores del VEGF inhibidores del VEGFR, inhibidores de TIE2, inhibidores del IGF1R, inhibidores de COX-II (ciclooxigenasa II), inhibidores de MMP-2 (metaloproteinasa de matriz
40 2) e inhibidores de MMP-9 (metaloproteinasa de matriz 9).

Los inhibidores del VEGF preferidos incluyen, por ejemplo, Avastina (bevacizumab), un anticuerpo monoclonal anti-VEGF de Genentech, Inc. de South San Francisco, California. Otros inhibidores del VEGF incluyen CP-547.632 (Pfizer Inc., NY, USA), AG13736 (Pfizer Inc.), ZD-6474 (AstraZeneca), AEE788 (Novartis), AZD-2171, VEGF Trap (Regeneron/Aventis), Vatalanib (conocido también como PTK-787, ZK-222584: Novartis & Schering AG), Macugen (pegaptanib octasódico, NX-1838, EYE-001, Pfizer Inc./Gilead/Eyetech), IM862 (Cytran Inc. of Kirkland, Washington, USA); y angioenzima, una ribozima sintética de Ribozyme (Boulder, Colorado) y Chiron (Emeryville, California) y combinaciones de los mismo.

Inhibidores del VEGF útiles en la realización práctica de la presente invención se describen en las Patentes de Estados Unidos Nº 6.534.524 y 6.235.764, las dos incorporadas en el presente documento en su totalidad para
50 todos los fines. Otros inhibidores del VEGF se describen, por ejemplo, en los documentos WO 99/24440, WO 95/21613 y WO 99/61422, Patente de Estados Unidos 5.834.504, documento WO 98/50356, Patente de Estados Unidos 5.883.113 Patente de Estados Unidos 5.886.020, Patente de Estados Unidos 5.792.783, Patente de Estados Unidos 6.653.308, documentos WO 99/10349, WO 97/32856, WO 97/22596, WO 98/54093, WO 98/02438, WO 99/16755 y WO 98/02437, todos ellos incorporados en el presente documento por referencia en su totalidad.

55 Otros compuestos anti-angiogénicos incluyen acitretina, fenretinida, talidomida, ácido zoledrónico, angiostatina, aplidina, cilengtida, combretastatina A-4, endostatina, halofuginona, rebimastat, removab, Revlimid, escualamina, ukraina, vitaxina y combinaciones de los mismos.

Otros antiproliferativos que pueden usarse en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen

inhibidores de la enzima farnesil proteína transferasa e inhibidores de los receptores de tirosina quinasa PDGFR, incluyendo los compuestos desvelados y reivindicados en los siguientes documentos: Patente de Estados Unidos 6.080.769; Patente de Estados Unidos 6.194.438; Patente de Estados Unidos 6.258.824; Patente de Estados Unidos 6.586.447; Patente de Estados Unidos 6.071.935; Patente de Estados Unidos 6.495.564; Patente de Estados Unidos 6.150.377; Patente de Estados Unidos 6.596.735; Patente de Estados Unidos 6.479.513; documento WO 01/40217 y U.S. 2003-0166675. Cada una de las anteriores patentes y solicitudes de patente se incorporan en el presente documento en su totalidad por referencia.

Los inhibidores de PDGFR incluyen, pero sin limitación, los desvelados en las publicaciones de solicitud de patente internacional números WO 01/4021 y WO 2004/020431, cuyos contenidos se incorporan para todos los fines en su totalidad. Los inhibidores de PDGFR preferidos incluyen CP-673.451 y CP-868.596 de Pfizer y sus sales.

Los inhibidores del GARP incluyen AG-2037 de Pfizer (pelitrexol y sus sales). Los inhibidores del GARP útiles en la realización práctica de la presente invención se desvelan en la Patente de Estados Unidos N° 5.608.082 que se incorpora para todos los fines en su totalidad.

Los ejemplos de inhibidores de COX-II útiles que pueden usarse junto con un compuesto de Fórmula (I) y las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento incluyen CELEBREX[™] (celecoxib), parecoxib, deracoxib, ABT-963, MK-663 (etoricoxib), COX-189 (Lumiracoxib), BMS 347070, RS 57067, NS-398, Bextra (valdecoxib), paracoxib, Vioxx (rofecoxib), SD-8381, 4-Metil-2-(3,4-dimetilfenil)-1-(4-sulfamoil-fenil)-1H-pirrol, 2-(4-Etoxifenil)-4-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol, T-614, JTE-522, S-2474, SVT-2016, CT-3, SC-58125 y Arcoxia (etoricoxib). Adicionalmente, se desvelan inhibidores de COX-II en las Solicitudes de Patente de Estados Unidos US 2005-0148627 y US 2005-0148777, cuyos contenidos se incorporan para todos los fines en su totalidad.

En una realización particular el agente antitumoral es celecoxib (Patente de Estados Unidos N° 5.466.823), valdecoxib (Patente de Estados Unidos N° 5.633.272), parecoxib (Patente de Estados Unidos N° 5.932.598), deracoxib (Patente de Estados Unidos N° 5.521.207), SD-8381 (Patente de Estados Unidos N° 6.034.256, Ejemplo 175), ABT-963 (documento WO 2002/24719), rofecoxib (N° CAS 162011-90-7), MK-663 (o etoricoxib) como se describe en el documento WO 1998/03484, COX-189 (Lumiracoxib) como se describe en el documento WO 1999/11605, BMS-347070 (Patente de Estados Unidos 6.180.651), NS-398 (CAS 123653-11-2), RS 57067 (CAS 17932-91-3), 4-Metil-2-(3,4-dimetilfenil)-1-(4-sulfamoil-fenil)-1H-pirrol, 2-(4-Etoxifenil)-4-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol, o meloxicam.

Otros inhibidores útiles como agentes antitumorales usados en combinación con un compuesto de la presente invención y las composiciones farmacéuticas desveladas en el presente documento incluyen aspirina y fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), que inhiben la enzima que fabrica las prostaglandinas (ciclooxigenasa I y II), dando como resultado niveles más bajos de prostaglandinas, que incluyen, pero sin limitación, los siguientes, Salsalato (Amigesic), Diflunisal (Dolobid), Ibuprofeno (Motrin), Quetoprofeno (Orudis), Nabumetona (Relafen), Piroxicam (Feldene), Naproxeno (Aleve, Naprosyn), Diclofenaco (Voltaren), Indometacina (Indocin), Sulindac (Clinoril), Tolmetina (Tolectin), Etodolac (Lodine), Quetorolac (Toradol), Oxaprozina (Daypro) y combinaciones de los mismos.

Los inhibidores de COX-I preferidos incluyen ibuprofeno (Motrin), nuprin, naproxeno (Aleve), indometacina (Indocin), nabumetona (Relafen) y combinaciones de los mismos.

Los agentes diana usados en combinación con un compuesto de la presente invención y las composiciones farmacéuticas desvelados en el presente documento incluyen inhibidores de EGFR tales como Iressa (gefitinib, AstraZeneca), Tarceva (erlotinib o OSI-774, OSI Pharmaceuticals Inc.), Erbitux (cetuximab, Imclone Pharmaceuticals, Inc.), EMD-7200 (Merck AG), ABX-EGF (Amgen Inc. y Abgenix Inc.), HR3 (Cuban Government), anticuerpos IgA (University of Erlangen-Nuremberg), TP-38 (IVAX), proteínas de fusión con EGFR, vacuna del EGF, inmunoliposomas anti-EGFR (Hermes Biosciences Inc.) y combinaciones de los mismos. Los inhibidores de EGFR preferidos incluyen Iressa, Erbitux, Tarceva y combinaciones de los mismos.

Otros agentes antitumorales incluyen aquellos seleccionados de inhibidores del receptor de erb o inhibidores del receptor de ErbB2 tales como CP-724,714 (Pfizer, Inc.), CI-1033 (canertinib, Pfizer, Inc.), Herceptina (trastuzumab, Genentech Inc.), Omitarg (2C4, pertuzumab, Genentech Inc.), TAK-165 (Takeda), GW-572016 (lonafarnib, GlaxoSmithKline), GW-282974 (GlaxoSmithKline), EKB-569 (Wyeth), PKI-166 (Novartis), dHER2 (Vacuna HER2, Corixa y GlaxoSmithKline), APC8024 (Vacuna HER2, Dendreon), anticuerpo biespecífico anti-HER2/neu (Decof Cancer Center), B7.her2.IgG3 (Agensys), AS HER2 (Research Institute for Rad Biology & Medicine), anticuerpos biespecíficos trifuncionales (University of Munich) y mAB AR-209 (Aronex Pharmaceuticals Inc) y mAB 2B-1 (Chiron) y combinaciones de los mismos

Los agentes antitumorales selectivos de erb preferidos incluyen Herceptina, TAK-165, CP-724,714, ABX-EGF, HER3 y combinaciones de los mismos. Los inhibidores preferidos del receptor de pan erbb incluyen GW572016, CI-1033, EKB-569, y Omitarg y combinaciones de los mismos.

Inhibidores de erbB2 adicionales incluyen los descritos en los documentos WO 98/02434, WO 99/35146, WO 99/35132, WO 98/02437, WO 97/13760, WO 95/19970, Patente de Estados Unidos 5.587.458 y Patente de Estados

Unidos 5.877.305, cada uno de los cuales se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad. También se desvelan inhibidores de receptores de erbB2 útiles en la presente invención en las Patentes de Estados Unidos 6.465.449 y 6.284.764 y en el documento WO 2001/98277 cada uno de los cuales se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

- 5 Adicionalmente, otros agentes antitumorales pueden seleccionarse de los siguientes agentes, BAY-43-9006 (Onyx Pharmaceuticals Inc.), Genasense (augmerosen, Genta), Panitumumab (Abgenix/Amgen), Zevalin (Schering), Bexxar (Corixa/GulaxoSmithKline), Abarelix, Alimta, EPO 906 (Novartis), discodermolida (XAA-296), ABT-510 (Abbott), Neovastat (Aetema), enzastaurina (Eli Lilly), Combrestatina A4P (Oxigene), ZD-6126 (AstraZeneca), flavopiridol (Aventis), CYC-202 (Cyclacel), AVE-8062 (Aventis), DMXAA (Roche/Antisoma), Thymitaq (Eximias), Temodar (temozolomide, Schering Plough), Revlimid (Celgene) y combinaciones de los mismos.

Otros agentes antitumorales pueden seleccionarse de los siguientes agentes, CyPat (acetato de ciproterona), Histerelina (acetato de histrelina), Plenaxis (depósito abarelix), Atrasentan (ABT-627), Satraplatino (JM-216), talomida (Thalidomide), Teratopa, Temilifeno (DPPE), ABI-007 (paclitaxel), Evista (raloxifeno), Atamestane (Biomed-777), Xyotax (poliglutamato de paclitaxel), Targetina (bexarotina) y combinaciones de los mismos.

- 15 Adicionalmente, otros agentes antitumorales pueden seleccionarse de los siguientes agentes, Trizaona (tirapazamina), Aposyn (exisulind), Nevastat (AE-941), Ceplene (diclorhidrato de histamina), Oratecina (rubitecan), Virulicina, Gastrimmune (G17DT), DX-8951f (mesilato de exatecan), Onconasa (ranpimasa), BEC2 (mitumoab), Xcitrina (motexafina gadolinio) y combinaciones de los mismos.

- 20 Otros agentes antitumorales pueden seleccionarse de los siguientes agentes, CeaVac (CEA), NeuTrexin (glucoronato de trimetresato) y combinaciones de los mismos. Agentes antitumorales adicionales pueden seleccionarse de los siguientes agentes, OvaRex (oregovomab), Osidem (IDM-1), y combinaciones de los mismos. Agentes antitumorales adicionales pueden seleccionarse de los siguientes agentes, Advexina (ING 201), Tirazona (tirapazamina), y combinaciones de los mismos. Agentes antitumorales adicionales pueden seleccionarse de los siguientes agentes, RSR13 (efaproxiral), Cotara (131I chTNT 1/b), NBI-3001 (IL-4) y combinaciones de los mismos.
- 25 Agentes antitumorales adicionales pueden seleccionarse de los siguientes agentes, Canvaxina, vacuna GMK, PEG Interon A, Taxoprexina (DHA/paclitaxel), y combinaciones de los mismos.

Otros agentes antitumorales incluyen el inhibidor de MEK1/2 de Pfizer PD325901, el inhibidor de MEK de Array Biopharm ARRY-142886, el inhibidor de CDK2 de Bristol Myers BMS-387,032, el inhibidor de CDK de Pfizer PD0332991, AXD-5438 de AstraZeneca, y combinaciones de los mismos.

- 30 Adicionalmente, también pueden usarse inhibidores mTOR tales como CCI-779 (Wyeth) y derivados de rapamicina RAD001 (Novartis) y AP-23573 (Ariad), inhibidores de HDAC, SAHA (Merck Inc./Aton Pharmaceuticals) y combinaciones de los mismos. Agentes antitumorales adicionales incluyen el inhibidor de aurora 2 VX-680 (Vertex) y el inhibidor de Chk1/2 XL844 (Exelixis).

- 35 Los siguientes agentes citotóxicos, por ejemplo, uno o más seleccionados del grupo que consiste en epirrubicina (Ellence), docetaxel (Taxotere), paclitaxel, Zinecard (dexrazoxano), rituximab (Rituxan), mesilato de imatinib (Gleevec) y combinaciones de los mismos, pueden usarse en combinación con un compuesto de la presente invención y las composiciones farmacéuticas desveladas en el presente documento.

- La presente invención también contempla el uso de los compuestos de la presente invención junto con terapia hormonal, incluyendo pero sin limitación, exemestano (Aromasin, Pfizer Inc.), leuporelina (Lupron o Leuplin, TAP/Abbott/Takeda), anastrozol (Arimidex, AstraZeneca), gosrelina (Zoladex, AstraZeneca), doxercalciferol, fadrozol, formestano, citrato de tamoxifeno (tamoxifeno, Nolvadex, AstraZeneca), Casodex (AstraZeneca), Abarelix (Praecis), Trelstar, y combinaciones de los mismos.

- La invención también se refiere al uso de los compuestos de la presente invención junto con agentes de terapia hormonal tales como antiestrógenos incluyendo, pero sin limitación, fulvestrant, toremifeno, raloxifeno, lasofoxifeno, letrozol (Femara, Novartis), antiandrógenos tales como bicalutamida, flutamida, mifepristona, nilutamida, Casodex[™] (4'-ciano-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metil-3'-(trifluorometil) propionanilida, bicalutamida) y combinaciones de los mismos.

- Además, la invención proporciona un compuesto de la presente invención en solitario o en combinación con uno o más productos para el cuidado paliativo, por ejemplo, un producto seleccionado del grupo que consiste en Filgrastim (Neupogen), ondansetrón (Zofran), Fragmin, Procrit, Aloxi, Emend, o combinaciones de los mismos.

- Los agentes citotóxicos particularmente preferidos incluyen Camptosar, Erbitux, Iressa, Gleevec, Taxotere y combinaciones de los mismos.

- Como agentes antitumorales pueden usarse los siguientes inhibidores de topoisomerasa I: camptotecina; irinotecan HCl (Camptosar); edotecarina; oratecina (Supergen); exatecan (Daiichi); BN-80915 (Roche); y combinaciones de los mismos. Los inhibidores de topoisomerasa II particularmente preferidos incluyen epirrubicina (Ellence).

- Los agentes alquilantes incluyen, pero sin limitación N-óxido de la mostaza del nitrógeno, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalan, busulfan, mitobronitol, carbocuna, tiotepa, ranimustina, nimustina, temozolomida, AMD-473, altretamina, AP-5280, apacicuona, brostalicina, bendamustina, carmustina, estramustina, fotemustina, glufosfamida, ifosfamida, KW-2170, mafosfamida y mitolactol; compuestos alquilantes coordinados a platino incluyen, pero sin limitación,
- 5 cisplatino, Paraplatino (carboplatino), eptaplatino, lobaplatino, nedaplatino, Eloxatina (oxaliplatino, Sanofi) o satraplatino y combinaciones de los mismos. Los agentes alquilantes particularmente preferidos incluyen Eloxatina (oxaliplatino).
- Los antimetabolitos incluyen, pero sin limitación, metotrexato, ribósido de 6-mercaptopurina, mercaptopurina, 5-fluorouracilo (5-FU) en solitario o en combinación con leucovorina, tegafur, UFT, doxifluridina, carmofur, citarabina, ocfosfato de citarabina, enocitabina, S-1, Alimta (premetrexed disódico, LY231514, MTA), Gemzar (gemcitabina, Eli Lilly), fludarabina, 5-azacitidina, capecitabina, cladribina, clofarabina, decitabina, eflornitina, etinilcitidina, arabinósido de citosina, hidroxiurea, TS-1, melfalan, nelarabina, nolatrexed, ocfosfato, premetrexed disódico, pentostatina, pelitrexol, raltitrexed, triapina, trimetrexato, vidarabina, vincristina, vinorelbina; o por ejemplo, uno de los
- 10 antimetabolitos preferidos desvelados en la Solicitud de Patente Europea N° 239362 tal como el ácido N-(5-[N-(3,4-dihidro-2-metil-4-oxoquinazolin-6-ilmetil)-N-metilamino]-2-tenoil)-L-glutámico y combinaciones de los mismos. Los
- 15 antibióticos incluyen antibióticos intercalantes e incluyen, pero sin limitación: aclarrubicina, actinomicina D, amrubicina, annamicina, adriamicina, bleomicina, daunorrubicina, doxorubicina, elsamitrucina, epirubicina, galarrubicina, idarrubicina, mitomicina C, nemorrubicina, neocarcinostatina, peplomicina, pirarrubicina, rebeccamicina, estimalámero, estreptozocina, valrubicina, zinostatina y combinaciones de los mismos.
- 20 Las sustancias antitumorales derivadas de plantas incluyen, por ejemplo, las seleccionadas de inhibidores mitóticos, por ejemplo, vinblastina, docetaxel (Taxotere), paclitaxel y combinaciones de los mismos.
- Los agentes citotóxicos inhibidores de topoisomerasas incluyen uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en aclarrubicina, amonafida, belotecan, camptotecina, 10-hidroxicamptotecina, 9-aminocamptotecina, diflomotecan, irinotecan HCl (Camptosar), edotecarina, epirubicina (Ellence), etopósido, exatecan, gimatecan,
- 25 lurtotecan, mitoxantrona, pirarrubicina, pixantrona, rubitecan, sobuzoxano, SN-38, taflupósido, topotecan, y combinaciones de los mismos.
- Los agentes citotóxicos inhibidores de topoisomerasas preferidos incluyen uno o más agentes seleccionados del grupo que comprende camptotecina, 10-hidroxicamptotecina, 9-aminocamptotecina, irinotecan HCl (Camptosar), edotecarina, epirubicina (Ellence), etopósido, SN-38, topotecan y combinaciones de los mismos.
- 30 Los agentes inmunológicos incluyen interferones y diversos otros agentes potenciadores inmunitarios. Los interferones incluyen interferón alfa, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón beta, interferón gamma-1a, interferón gamma-1b (Actinmune), o interferón gamma-n1 y combinaciones de los mismos. Otros agentes incluyen filgrastim, lentinan, sizofiran, TheraCys, ubenimex, WF-10, aldesleucina, alemtuzumab, BAM-002, dacarbacina, daclizumab, denileucina, gemtuzumab ozogamicina, ibritumomab, imiquimod, lenograstim, lentinan, vacuna contra el
- 35 melanoma (Corixa), molgramostim, OncoVAX-CL, sargramostim, tasonermin, tecleuquina, timalasin, tositumomab, Virulizin, Z-100, epratuzumab, mitumomab, oregovomab, pentumomab (Y-muHMFG1), Provenge (Dendreon) y combinaciones de los mismos.
- Los modificadores de la respuesta biológica son agentes que modifican los mecanismos de defensa de los organismos vivos o las respuestas biológicas, tales como, supervivencia, crecimiento o diferenciación de células de
- 40 tejidos para conducirlos a tener actividad antitumoral. Dichos agentes incluyen krestina, lentinan, sizofiran, picibanil, ubenimex y combinaciones de los mismos.
- Otros agentes anticancerosos que pueden usarse en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen alitretinoína, ampligen, bexaroteno de atrasentan, bortezomib, bosentan, calcitriol, exisulind, finasteride, fotemustina, ácido ibandronico, miltefosina, mitoxantrona, l-asparaginasa, procarbicina, dacarbacina,
- 45 hidroxycarbamida, pegaspargasa, pentostatina, tazarotne, Telcyta (TLK-286, Telik Inc.), Velcade (bortemazib, Millenium), tretinoína y combinaciones de los mismos.
- Los compuestos coordinados con platino incluyen, pero sin limitación, cisplatino, carboplatino, nedaplatino, oxaliplatino y combinaciones de los mismos.
- 50 Los derivados de camptocetina incluyen, pero sin limitación, camptotecina, 10-hidroxicamptotecina, 9-aminocamptotecina, irinotecan, SN-38, edotecarin, topotecan y combinaciones de los mismos.
- Otros agentes antitumorales incluyen mitoxantrona, l-asparaginasa, procarbicina, dacarbacina, hidroxycarbamida, pentostatina, tretinoína y combinaciones de los mismos.
- También pueden usarse agentes antitumorales capaces de potenciar respuestas inmunitarias antitumorales, tales como CTLA4 (antígeno 4 linfocítico citotóxico) y otros agentes capaces de bloquear CTLA4, tales como los
- 55 compuestos MDX-010 (Medarex) y CTLA4 desvelados en la Patente de Estados Unidos 6.682.736; y agentes antiproliferativos tales como otros inhibidores de la farnesil proteína transferasa, por ejemplo inhibidores de la farnesil proteína transferasa. Adicionalmente, anticuerpos CTLA4 específicos que pueden usarse en combinación

con los compuestos de la presente invención que incluyen los desvelados en las Patentes de Estados Unidos 6.682.736 y 6.682.736 las cuales se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad.

Anticuerpos IGF1R específicos que pueden usarse en los procedimientos de combinación de la presente invención incluyen los desvelados en el documento WO 2002/053596, que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

Los anticuerpos CD40 específicos que pueden usarse en la presente invención incluyen los desvelados en el documento WO 2003/040170 que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad. Como agentes antitumorales también pueden emplearse agentes genoterapéuticos, tales como, TNFerade (GeneVec), que expresa el TNF alfa en respuesta a radioterapia.

En una realización de la presente invención pueden usarse estatinas en combinación con un compuesto de la presente invención y composiciones farmacéuticas del mismo. Las estatinas (inhibidores de la HMG-CoA reductasa) pueden seleccionarse del grupo que consiste en Atorvastatina (Lipitor™, Pfizer Inc.), Pravastatina (Pravachol™, Bristol-Myers Squibb), Lovastatina (Mevacor™, Merck Inc.), Simvastatina (Zocor™, Merck Inc.), Fluvastatina (Lescol™, Novartis), Cerivastatina (Baycol™, Bayer), Rosuvastatina (Crestor™, AstraZeneca), Lovostatina y Niacina (Advicor™, Kos Pharmaceuticals), derivados y combinaciones de los mismos.

En una realización preferida la estatina se selecciona del grupo que consiste en Atovorstatina y Lovastatina, derivados y combinaciones de los mismos. Otros agentes útiles como agentes antitumorales incluyen Caduet.

Puesto que como puede desearse administrar una combinación de compuestos activos, por ejemplo, para los fines de tratar una enfermedad o afección particular, se encuentra dentro del ámbito de la presente invención que dos o más composiciones farmacéuticas, al menos una de las cuales contenga un compuesto de acuerdo con la presente invención, puedan combinarse convenientemente en forma de un kit adecuado para la coadministración de las composiciones. Por tanto el kit de la invención incluye dos o más composiciones farmacéuticas individuales, conteniendo al menos una de ellas un compuesto de la invención y medios para contener individualmente dichas composiciones, tal como un recipiente, frasco dividido o envase laminado dividido. Un ejemplo de dicho kit es el blister conocido usado para el envasado de comprimidos, cápsulas y similares.

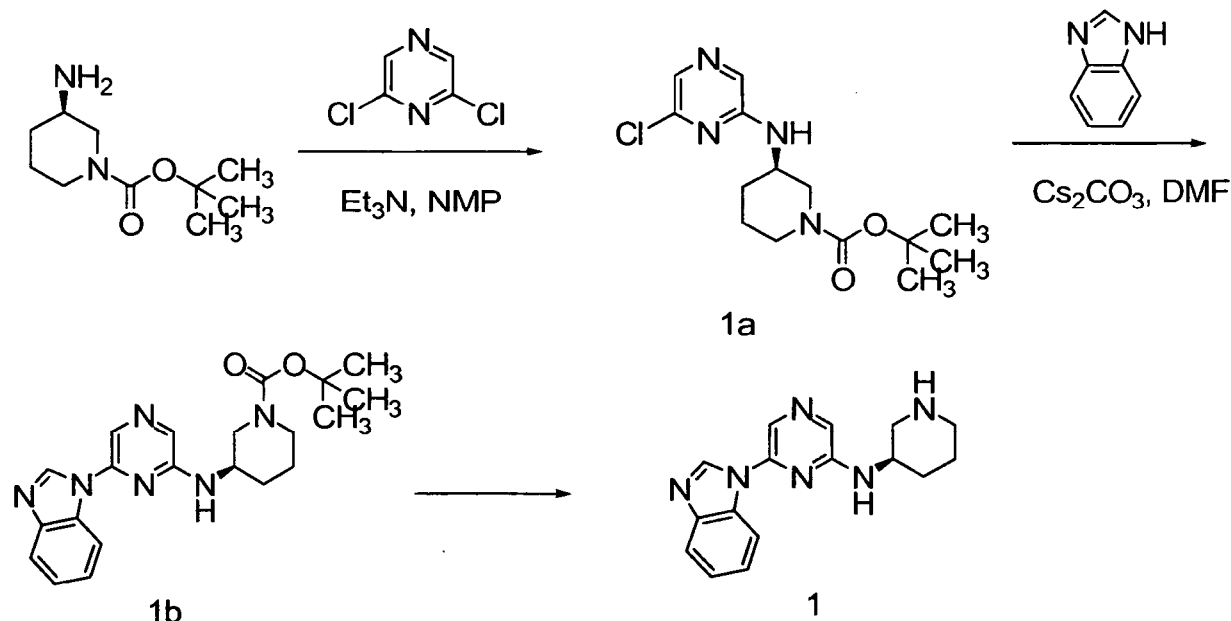
El kit de la invención es particularmente adecuado para administrar formas de dosificación diferentes, por ejemplo, administración oral y parenteral, para administrar las composiciones individualmente a diferentes intervalos de dosificación o para ajustar las composiciones individuales entre sí. Para ayudar al cumplimiento, el kit incluye típicamente instrucciones para la administración y puede proporcionarse con un recordatorio.

Ejemplos

En los siguientes ejemplos y preparaciones, "BOC", "Boc" o "boc" significa N-*tert*-butoxicarbonilo, CBZ significa carbobenciloxi, DCM significa CH₂Cl₂, DIPEA o DIEA significa diisopropil etilamina, DMA significa N,N-dimetilacetamida, "DMF" significa dimetilformamida, "DMSO" significa dimetilsulfóxido, "DPPP" significa 1,3-bis(difenilfosfino)propano, "HOAc" significa ácido acético, "IPA" significa alcohol isopropílico, "MTBE" significa metil t-butil éter, "NMP" significa 1-metil 2-pirrolidinona, TEA significa trietilamina, TFA significa ácido trifluoroacético.

Ejemplos específicos

Ejemplo 1 (Procedimiento B): 6-(1H-benzoimidazol-1-il)-N-[(3R)-piperidin-3-il]pirazin-2-amina



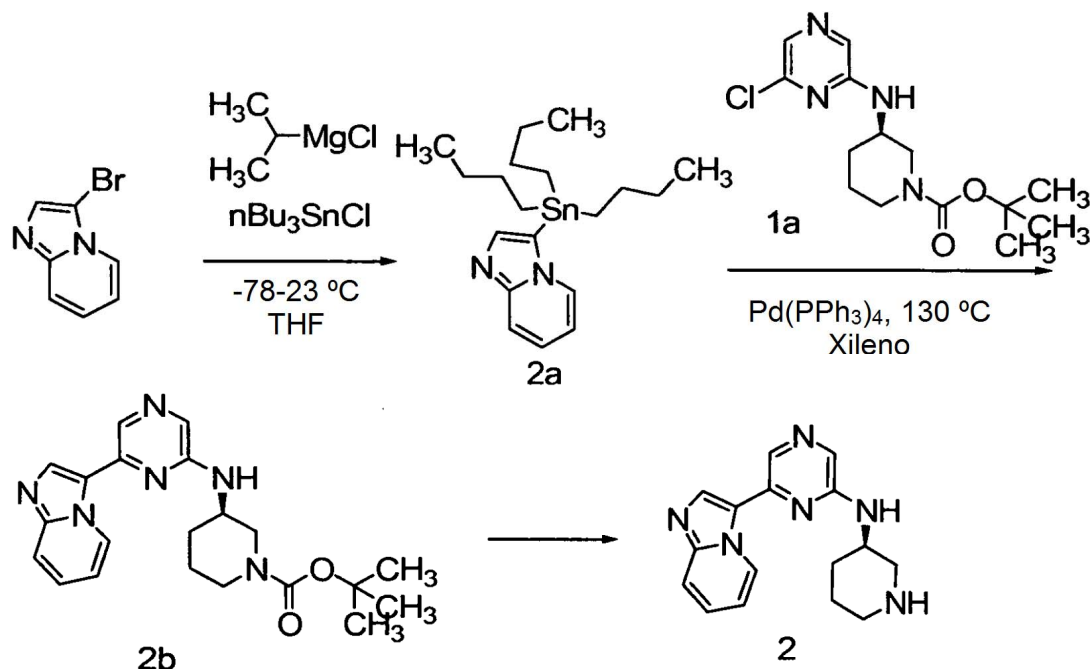
Preparación del Compuesto 1a: 3-(6-cloropirazin-2-ilamino)piperidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo

- 5 Una mezcla de (R)-1-BOC-3-aminopiperidina (200 mg, 1 mmol), 2,6-dicloropirazina (149 mg, 1 mmol) y diisopropiletilamina (129 mg, 1 mmol) en NMP (2 ml) se calentó a 80 °C. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 30-100%-hexanos), lo que dio el compuesto del título **1a** en forma de un aceite transparente (187 mg, rendimiento del 60%). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,81 (s a, 2H), 5,00 (s a, 1H), 3,88 (s a, 1H), 3,72 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 3,46 (s a, 1H), 3,35 (dd, J = 18,7, 6,1 Hz, 2H), 1,94 (s a, 1H), 1,53- 1,79 (m, 3H), 1,43 (s a, 9 H). CLEM M+1-Boc = 213.

Preparación del Compuesto 1b: 3-(6-(1H-benzo[d]imidazo)-1-il)pirazin-2-ilamino)piperidin-1-carboxilato de (3R)-terc-butilo

- 15 Se disolvieron bencimidazol (76 mg, 0,64 mmol), **1a** (200 mg, 0,639 mmol) y Cs₂CO₃ (312 mg, 0,959 mmol) en DMF (2 ml). La mezcla se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con DCM (2 x 20 ml). La fase orgánica se concentró a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (etanol al 0-45%-EtOAc), lo que dio el compuesto del título **1b** en forma de un aceite transparente (80 mg, rendimiento del 32%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,92 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,93 - 8,04 (m, 1H), 7,77 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,49 - 7,60 (m, 2H), 7,30 - 7,39 (m, 2H), 7,18 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 3,83 (s, 1H), 3,44 (cd, J = 7,0, 5,0 Hz, 1H), 2,02 (s, 1H), 1,82 (s, 1H), 1,62 (s, 1H), 1,49 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 1,46 (s, 1H), 1,31 - 1,43 (m, 3H), 1,01 - 1,13 (m, 5H). CLEM m/z 395 (M+H).

- 25 El Compuesto **1b** (80 mg) se disolvió en 1,4-dioxano (5 ml) y se trató con HCl 4 M en 1,4-dioxano (2 ml). Se formó un precipitado de color amarillo después de dos horas. El disolvente se retiró a presión reducida y el sólido de color amarillo resultante se disolvió en MeOH (1 ml). La solución se pasó a través de una columna SCX y se eluyó con amoníaco 4 N en MeOH. La solución metanólica se concentró a presión reducida lo que dio el compuesto deseado **1** en forma de un aceite incoloro (57 mg, rendimiento del 48%). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,82 (s, 1H), 8,16 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,76 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,01 (dd, J = 13,6, 5,6 Hz, 1H), 3,093,22 (m, 2H), 2,97 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 2,49-2,68 (m, 2H), 2,16 (dd, J = 12,0, 3,2 Hz, 1H), 1,82 (ddd, J = 13,3, 3,8, 3,7 Hz, 1H), 1,60 - 1,73 (m, 1H), 1,48- 1,60 (m, 1H). CLEM m/z 295 (M+1).

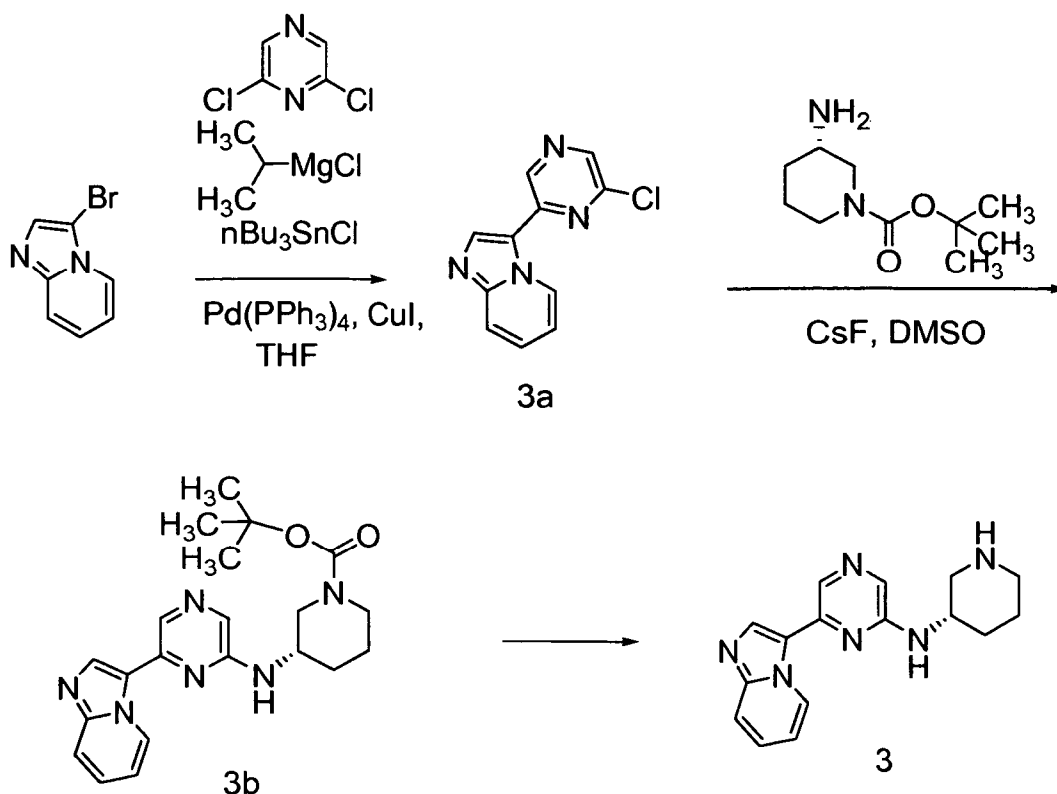
Ejemplo 2 (Procedimiento B): 6-Imidazo[1,2-a]piridin-3-il-N-[(3R)-piperidin-3-il]pirazin-2-amina**Preparación del Compuesto 2a: 3-(Tributilestanil)-imidazo[1,2-a]piridina**

Se disolvió 3-bromoimidazo[1,2-a]piridina (197 mg, 1 mmol) en THF (3 ml), se enfrió a -78 °C, y se trató con cloruro de isopropilmagnesio (108 mg, 1,05 mmol). La mezcla se calentó gradualmente a temperatura ambiente. Después de 1 h, la mezcla de reacción se enfrió a -78 °C, se trató con cloruro de tri-n-butilestaño (326 mg, 1 mmol) y se calentó gradualmente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO_3 saturado y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se decantó y se concentró, lo que dio el compuesto del título **2a** en forma de un aceite. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa.

Preparación del Compuesto 2b: 3-(6-(Imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirazin-2-ilamino)piperidin-1-carboxilato de (3R)-terc-butilo

Una mezcla de **2a** (en bruto), **1a** (90 mg, 0,29 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (33 mg, 0,029 mmol) en o-xileno (2 ml) se purgó con nitrógeno y se calentó a 130 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 30-100%-hexanos después MeOH al 0-20%-EtOAc), lo que dio el compuesto del título **2b** en forma de un aceite de color verdoso (89 mg, rendimiento del 78%). RMN ^1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 9,67 (s a, 2H), 8,15 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,63 - 7,77 (m, 1H), 7,57 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,35 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,01 (t, $J = 6,9$ Hz, 1H), 3,85 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 3,34 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 0,68-2,42 (m, 18 H). CLEM m/z 395 ($M+1$).

Una mezcla de **2b** (89 mg) y HCl 4 N en dioxano (2 ml) se agitó a 23 °C durante 2 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el sólido de color amarillo resultante se trituró con EtOAc, lo que dio el diclorhidrato del compuesto del título **2** en forma de un sólido de color amarillo (75 mg, rendimiento del 91%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,98 - 10,14 (m, 1H), 9,93 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 9,22 (s a, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,00 - 8,13 (m, 3H), 7,89 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,40 (s a, 1H), 3,43 (d, $J = 10,9$ Hz, 1H), 3,17 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 2,93 (s a, 1H), 2,84 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 2,04 (d, $J = 12,9$ Hz, 1H), 1,85 - 2,00 (m, 2H), 1,59 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H). CLEM m/z 295 ($M+1$).

Ejemplo 3 (Procedimiento A): 6-imidazo[1,2-a]piridin-3-il-N-[(3S)-piperidin-3-il]pirazin-2-amina**Preparación de 3a: 3-(6-Cloropirazin-2-il)-imidazo[1,2-a]piridina**

Una solución de 3-bromoimidazo[1,2-a]piridina (10 g, 51 mmol) en THF (100 ml) se enfrió a -78°C , y se trató con cloruro de isopropilmagnesio (26,7 ml, 53,3 mmol) durante 10 minutos. La mezcla de color amarillo resultante se agitó de -78°C a -40°C durante 60 minutos, se enfrió a -78°C , se trató con cloruro de tri-n-butilestano (13,7 ml, 50,8 mmol) y se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se volvió homogénea después de 30 min. Después, el organoestano en bruto se trató con 2,6-dicloropirazina (15,1 g, 102 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (1,76 g, 1,52 mmol), yoduro de cobre (I) (48 mg, 0,254 mmol) y se purgó con nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (MeOH al 0-10%-DCM), lo que dio el compuesto del título **3a** en forma de un sólido de color amarillo (10,1 g). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,55 - 9,63 (m, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,55 - 8,61 (m, 1H), 7,76 - 7,84 (m, 1H), 7,46 - 7,59 (m, 1H), 7,20 - 7,31 (m, 1H), .

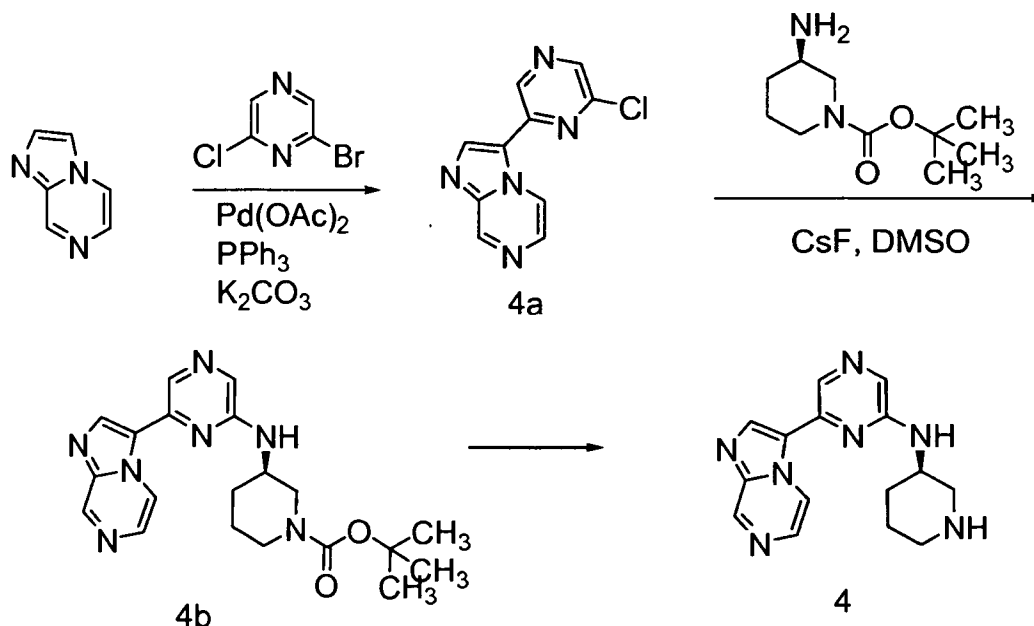
Preparación de 3b: 3-(6-(Imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirazin-2-ilamino)piperidin-1-carboxilato de (3S)-terc-butilo

Una mezcla de fluoruro de cesio en DMSO (0,9 ml) se trató con 3-(6-cloropirazin-2-il)-imidazo[1,2-a]piridina **3a** (100 mg, 0,434 mmol), (S)-1-BOC-3-aminopiperidina (124 mg, 0,62 mmol) y se calentó a 120°C durante una noche. La mezcla de reacción en bruto se vertió en NaHCO_3 acuoso al 5% y se extrajo con MTBE. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida, lo que dio un aceite de color pardo (250 mg). El producto en bruto se purificó por cromatografía radial sobre gel de sílice (MeOH al 2-6%-EtOAc con NH_4OH al 0,1%), lo que dio el compuesto del título **3b** en forma de un sólido de color blanquecino de MTBE-heptano (100 mg). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,69 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,39 (ddd, $J = 8,6, 7,0, 1,3$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 6,80$ Hz, 1H), 7,07 (td, $J = 6,9, 1,1$ Hz, 1H), 3,74-3,86 (m, 2-H), 1,97-2,07 (m, 1H), 1,81 (s, 1H), 1,43 (s, 4H), 1,24 (s, 3H), 1,17 (s, 1H), 1,10 (s, 5H).

Una solución de **3b** (75 mg, 0,19 mmol) en DCM (1 ml) se trató con TFA (1 ml). Después de dos horas, el disolvente se retiró a presión reducida y el producto en bruto se disolvió en IPA al 10%/cloroformo, se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (agua-acetonitrilo con TFA), lo que dio el compuesto del título **3** en forma de un sólido de color beige de MTBE-heptano (25 mg). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,77 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 8,3, 7,3$ Hz, 1H), 7,06 - 7,15 (m, 2H), 3,78 (s, 1H), 3,13 (s, 1H), 3,08 (s, 1H), 2,78-2,88 (m, 1H), 2,40 - 2,47 (m, 1H), 2,03 (s, 1H), 1,68 (s, 1H), 1,47 (d, $J = 8,6$ Hz,

2H). CLEM m/z 295 (M+1).

Ejemplo 4 (Procedimiento A): 6-Imidazo[1,2-a]pirazin-3-il-N-[(3R)-piperidin-3-il]pirazin-2-amina

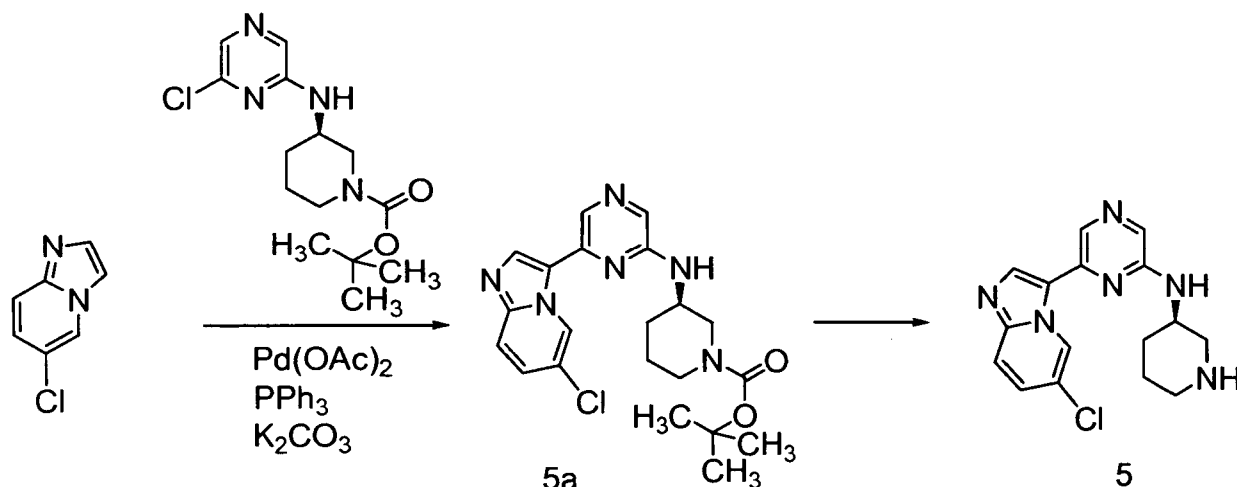


Preparación del compuesto 4a: 3-(6-Cloropirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazina

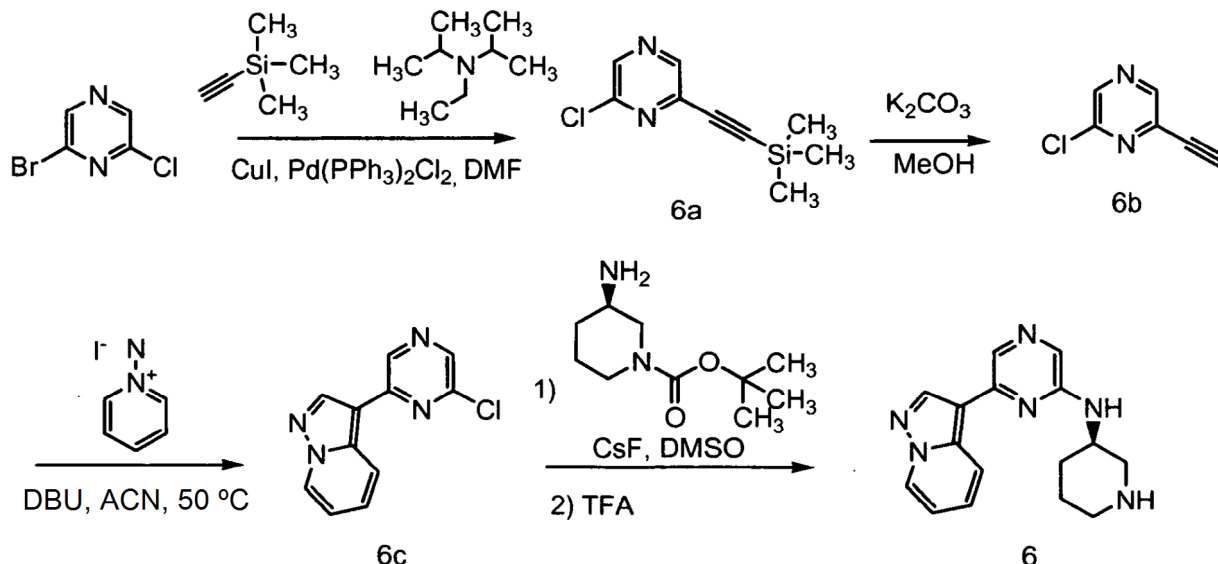
- 5 Una mezcla de imidazo[1,2-a]pirazina (2,0 g, 16,8 mmol), 2-bromo-6-cloropirazina (4,9 g, 25,2 mmol), acetato de paladio (II) (0,78 g, 3,36 mmol), trifenilfosfina (0,45 g, 1,7 mmol) y carbonato potásico (2,3 g, 16,8 mmol) en dioxano (40 ml) se calentó a 75 °C durante 24 h. La reacción se filtró en caliente, se aclaró con dioxano, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto se recrystalizó en EtOAc, lo que dio el compuesto del título **4a** en forma de un sólido de color beige (2,2 g, rendimiento del 55%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,43 (s, 2H), 9,29 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), .

- 10 Una mezcla de fluoruro de cesio (178 mg, 1,17 mmol), **4a** (100 mg, 0,43 mmol) y 3-aminopiperidin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo (130 mg, 0,65 mmol) en DMSO (0,9 ml) se calentó a 120 °C durante una noche. El producto en bruto se filtró y se purificó por HPLC preparativa (agua-acetonitrilo con ácido acético). El producto **4b** se disolvió en MeOH (2 ml) y se trató con HCl 4 N en dioxano (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se disolvió en MeOH y se pasó a través de una columna SCX, lo que dio el compuesto del título **4** en forma de un sólido de color amarillo (56 mg, rendimiento del 44%). RMN ^1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 9,59 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,47 (s a, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 4,19 (s a, 1H), 3,48 (s a, 1H), 3,21 (s a, 1H), 2,90 (s a, 2H), 2,22 (s a, 1H), 2,03 (s a, 1H), 1,85 (s a, 1H), 1,69 (s a, 1H). CLEM m/z 296 (M+1).

20

Ejemplo 5 (Procedimiento B): 6-(6-Cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-[(3R)-piperidin-3-il]pirazin-2-amina**Preparación del Compuesto 5a: 3-(6-(6-Cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirazin-2-ilamino)piperidin-1-carboxilato de (3R)-*tert*-butilo**

- 5 Una mezcla de 6-cloroimidazo[1,2-a]piridina (100 mg, 0,66 mmol), **1a** (308 mg, 0,98 mmol), acetato de paladio (II) (30 mg, 0,13 mmol), trifenilfosfina (17 mg, 0,07 mmol) y carbonato potásico (90 mg, 0,66 mmol) en dioxano (1,2 ml) se calentó en un microondas a 130 °C durante 30 min. La reacción se filtró y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (agua-acetonitrilo con ácido acético), lo que dio **5a**. Se disolvió 3-(6-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirazin-2-ilamino)piperidin-1-carboxilato de (3R)-*tert*-butilo **5a** en MeOH (2 ml) y se trató con HCl 4 N en dioxano (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se diluyó con 2-MeTHF (30 ml), lo que dio el compuesto del título **5** en forma de un sólido (45 mg, rendimiento del 19%). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 9,98 (s a, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,10 (s, 3H), 4,30 (s a, 1H), 3,54 (s a, 1H), 3,36 (s a, 1H), 3,18 (s a, 2H), 2,29 (s a, 1H), 2,15 (s a, 1H), 1,97 (s a, 1H), 1,81 (s a, 1H). CLEM m/z 329 (M+1).

Ejemplo 6 (Procedimiento E): N-[(3R)-piperidin-3-il]-6-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirazin-2-amina**Preparación del Compuesto 6a: 2-Cloro-6-(2-(trimetilsilil)etnil)pirazina**

- 15 Una mezcla de 2-bromo-6-cloropirazina (0,976 g, 5 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,106 g, 0,15 mmol), DIEA (0,646 g, 5 mmol) y CuI (0,095 g, 0,5 mmol) en DMF se purgó con nitrógeno y se trató con trimetilsililacetileno (0,491 g, 5 mmol). La mezcla resultante se agitó a 23 °C durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se decantó y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20%-hexanos), lo que dio el compuesto del título **6a** en forma de un aceite transparente (861 mg, rendimiento del 80%). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,62 (s, 1H), " 8,61 (s, 1H), 0,29 (s, 9 H).

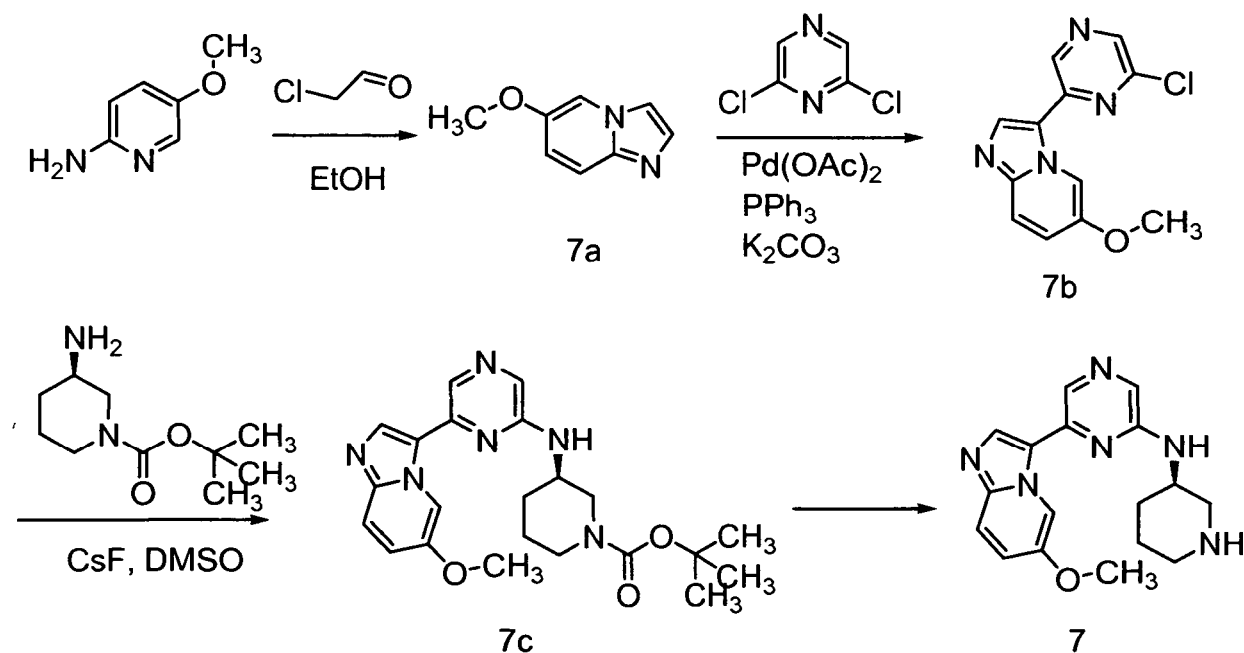
Preparación del Compuesto 6b: 2-Cloro-6-etilpirazina

Una solución de **6a** (861 mg, 4,09 mmol) en MeOH (10 ml) se enfrió a 0 °C y se trató con carbonato potásico (565 mg, 4,09 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se filtró y los sólidos se lavaron con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida. El sólido resultante se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se decantó y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20%-hexanos), lo que dio el compuesto del título **6b** en forma de un sólido de color castaño (91 mg, rendimiento del 16%). RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,66 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 4,12 (s, 1H), .

Preparación del Compuesto 6c: 3-(6-Cloropirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina

Una mezcla de **6b** (91 mg, 0,66 mmol) y yoduro de 1-aminopiridinio (146 mg, 0,657 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se calentó a 50 °C y se trató con DBU (200 mg, 1,31 mmol). La mezcla de reacción se volvió de color púrpura oscuro. Después de 4 h, la mezcla de reacción se vertió en NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc metanólico. La fase de EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se decantó y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 0-40%-hexanos), lo que dio el compuesto del título **6c** en forma de un sólido de color amarillo (48 mg, rendimiento del 32%). RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,21 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,87 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,40 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,55 - 7,57 (m, 1H), 7,14 (t, J = 6,69 Hz, 1H). CLEM m/z 231 (M+1).

Una mezcla de **6c** (92 mg, 0,4 mmol), 3-aminopiperidin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo (160 mg, 0,8 mmol) y fluoruro de cesio (122 mg, 0,8 mmol) en DMSO (0,8 ml) se calentó a 80 °C durante una noche. La reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La fase de EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se decantó y se concentró a presión reducida para dar un aceite. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 50-100%-hexanos), lo que dio el material protegido con Boc (133 mg). Una solución del material protegido con Boc en DCM (2 ml) y TFA (1 ml) se agitó durante 1 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa, lo que dio el compuesto del título **6** en forma de un aceite de color verdoso (67 mg, rendimiento del 60%). RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,61 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,37 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,02 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 4,36 (dc, J = 8,5, 4,2 Hz, 1H), 3,64 (dd, J = 12,2, 2,9 Hz, 1H), 3,37 (s, 1H), 3,05-3,20 (m, 2H), 2,25 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 2,16 (dd, J = 9,7, 5,2 Hz, 1H), 1,96 (ddd, J = 14,3, 3,9, 3,8 Hz, 1H), 1,71 - 1,85 (m, J = 13,0, 9,6, 9,6, 3,4 Hz, 1H). CLEM 295 (M+1).

Ejemplo 7 (Procedimiento A): 6-(6-Metoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-[(3R)-piperidin-3-il]pirazin-2-amina**Preparación del Compuesto 7a: 6-Metoxiimidazo[1,2-a]piridina**

Una solución de 5-metoxipiridin-2-amina (5,0 g, 40,3 mmol) y cloroacetaldeído (solución al 55% en agua- 32 g, 200 mmol) en etanol (200 ml) se calentó a reflujo durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida y el aceite de color pardo resultante se trituró usando MTBE metanólico, lo que dio el clorhidrato del compuesto del título **7a** en

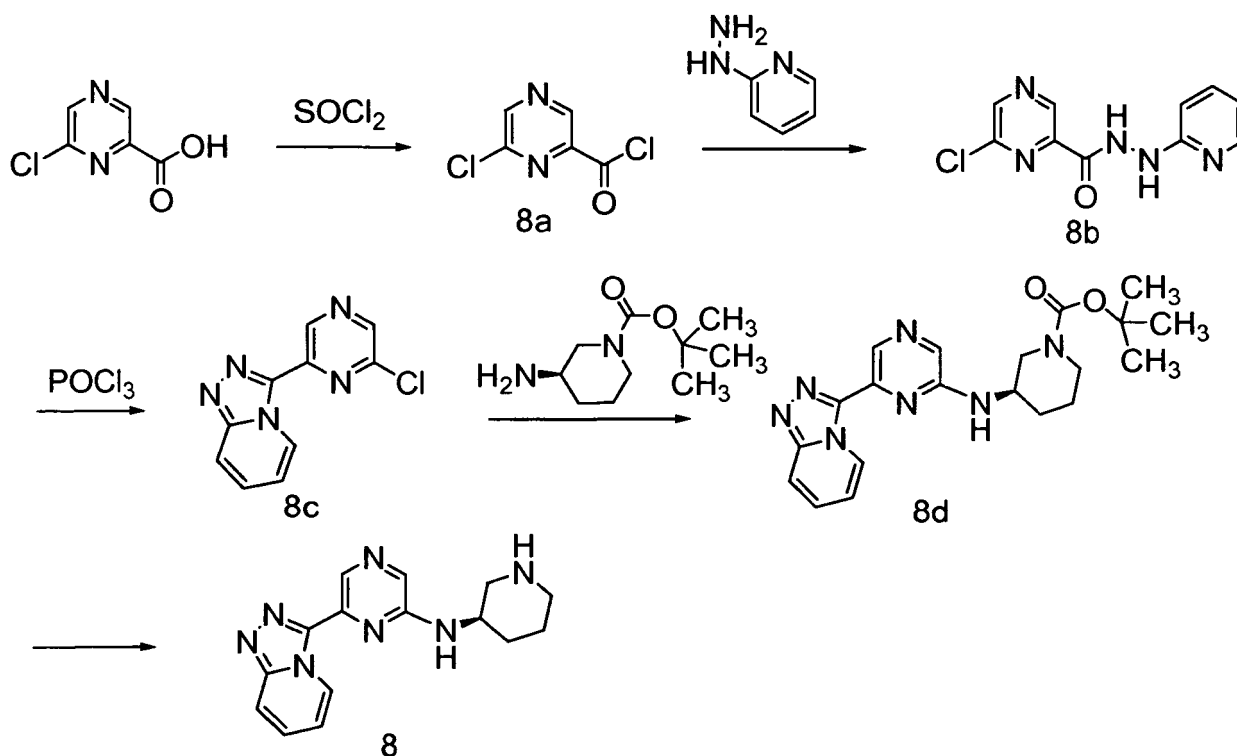
forma de un sólido de color beige (5,7 g, rendimiento del 77%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 14,62 (a, 1H), 8,70 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,24 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,15 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 7,71 (dd, $J = 9,8$, 2,3 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H). CLEM 185 (M+1).

Preparación del Compuesto 7b: 3-(6-Cloropirazin-2-il)-6-metoxi-imidazo[1,2-a]piridina

- 5 Una mezcla de **7a** (4,0 g, 20 mmol), 2,6-dicloropirazina (3,2 g, 22 mmol), acetato de paladio (II) (0,2 g, 0,87 mmol), trifenilfosfina (0,59 g, 2,2 mmol) y carbonato potásico (3,0 g, 22 mmol) en dioxano (43 ml) se desgasificó, se purgó con nitrógeno y se calentó a 100 °C durante una noche. La mezcla de reacción en bruto se filtró en caliente y los sólidos se lavaron con dioxano. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (metanol al 0-10% en 1:1 de EtOAc-heptano), lo que dio el compuesto del título **7b** en forma de un sólido (2,5 g, rendimiento del 40%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,33 (s, 2H), 8,65 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 3,88 (s, 3H). CLEM m/z 261 (M+1).

- 15 Una mezcla de fluoruro de cesio (110 mg, 0,72 mmol), **7b** (75 mg, 0,29 mmol), 3-aminopiperidin-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo (86,5 mg, 0,432 mmol) en DMF (1 ml) se calentó a 120 °C durante una noche. El producto en bruto se filtró y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (agua-acetonitrilo con ácido acético) para obtener **7c**. El compuesto **7c** protegido con BOC se disolvió en MeOH (3 ml) y HCl 4 N en dioxano (3 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el producto en bruto se disolvió en MeOH. La solución metanólica se pasó a través de una columna SCX y el filtrado se concentró a presión reducida, lo que dio el compuesto del título **7** en forma de un sólido (34 mg, rendimiento del 37%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,41 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 8,29 (d, $J = 5,0$ Hz, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,63 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,18 (dd, $J = 9,8$, 2,5 Hz, 2H), 4,10 (s a, 1H), 3,94 (s, 4H), 3,17 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H), 2,80 (s a, 1H), 2,33 (d, $J = 2,0$ Hz, 2H), 1,95 (s a, 1H), 1,69 (s a, 1H), 1,42 (s a, 2H). CLEM m/z 325 (M+1).

Ejemplo 8 (Procedimiento A): N-[(3R)-piperidin-3-il]-6-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-ilpirazin-2-amina



Preparación del Compuesto 8a: Cloruro de 6-cloropirazin-2-carbonilo

- 25 Una mezcla de 2-cloro-6-carboxi-pirazina (1000 mg, 6,3 mmol) en ACN (20 ml) se trató con cloruro de tionilo (800 ul). La mezcla resultante, que se volvió homogénea después de calentamiento, se calentó a reflujo durante 2 h. El disolvente se retiró a presión reducida, lo que dio un aceite. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa.

Preparación del Compuesto 8b: 6-Cloro-N'-(piridin-2-il)pirazin-2-carbohidrazida

- 30 El producto en bruto **8a** se disolvió ACN (10 ml) y se trató con una solución de 2-hidrazino piridina (688 mg, 6,3 mmol) en ACN (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y los sólidos se recogieron y se lavaron con acetonitrilo, lo que dio el compuesto del título **8b** en forma de un sólido de color naranja

(1,2 g, rendimiento del 77%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,38 (s a, 1H), 10,95 (s a, 1H), 9,21 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,01 - 8,10 (m, 2H), 7,25 (s a, 1H), 7,07 (t, J = 6,5 Hz, 1H). CLEM m/z 250 (M+H).

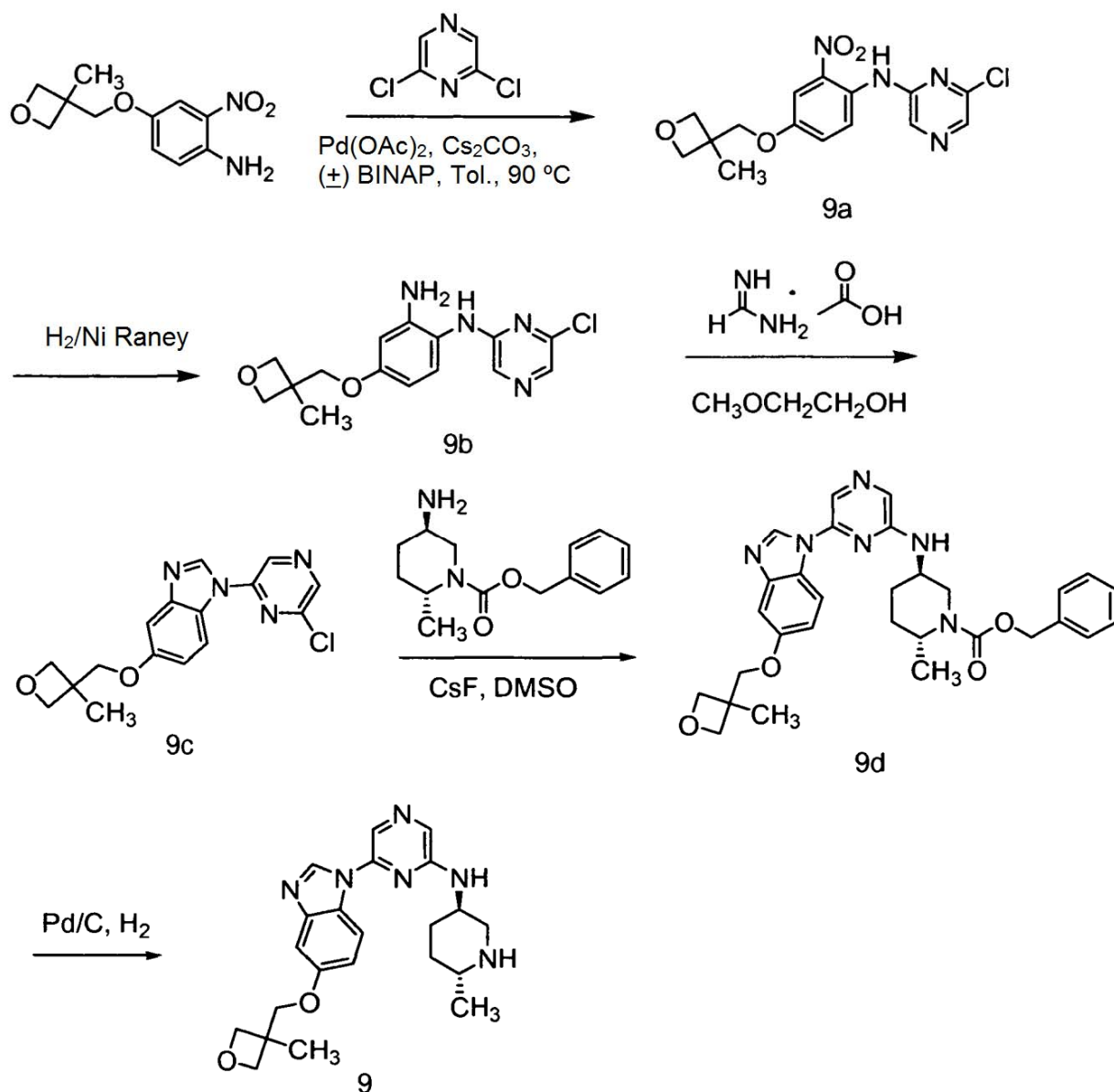
Preparación del Compuesto 8c: 3-(6-Cloropirazin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina

5 Una solución de 8b (120 mg, 0,48 mmol) y POCl₃ (1 ml) se calentó a reflujo durante 8 h. La mezcla se retiró del calentamiento y se dejó reposar a TA durante 72 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el producto en bruto se trató con agua. La mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica se concentró a presión reducida, lo que dio el compuesto del título **8c** en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,69 (s a, 1H), 8,89 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 8,13 (s a, 1H), 7,73 (s a, 1H), 7,26 (s a, 1H). CLEM m/z 232 (M+H).

10 **Preparación del Compuesto 8d: (3R)-3-[(6-[1,2,4]Triazolo[4,3-a]piridin-3-ilpirazin-2-il)amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo**

15 Una mezcla de **8c** (30 mg, 0,13 mmol), 3-aminopiperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (39 mg, 0,20 mmol) y fluoruro de cesio (52 mg, 0,26 mmol) en DMSO (1 ml) se calentó a 120 °C durante 6 h. La mezcla de reacción en bruto se filtró y el filtrado se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó con agua (25 ml). El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (etanol al 0-45%-EtOAc), lo que dio el compuesto del título **8d** en forma de un aceite de color ámbar. CLEM m/z de 396 (M+H).

20 Una solución de **8d** (65 mg, 0,16 mmol), HCl 4 N en dioxano (2 ml) y dioxano (2,5 ml) se agitó durante 2 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el sólido de color amarillo resultante se disolvió en metanol. La solución metanólica se pasó a través de una columna SCX y se eluyó con amoníaco 4 N en MeOH. El disolvente se retiró a presión reducida, lo que dio lugar al compuesto del título **8** en forma de un sólido de color pardo (27 mg, rendimiento del 70%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,32 (s a, 2H), 8,45 (s a, 3H), 3,40 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,20 (s a, 1H), 2,67 - 2,93 (m, 2H), 1,98 - 2,08 (m, 1H), 1,81 - 1,90 (m, 1H), 1,50 - 1,74 (m, 2H). CLEM m/z 296 (M+1).

Ejemplo 9 (Procedimiento C): 6-{5-[(3-Metiloxetan-3-il)metoxi]-1H-benzoimidazol-1-il}-N-[(3R,6R)-6-metilpiperidin-3-il]pirazin-2-amina**Preparación del Compuesto 9a: 6-Cloro-N-(4-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)-2-nitrofenil)pirazin-2-amina**

- 5 Una mezcla de 2,6-dicloropirazina (25 g, 168 mmol), 4-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)-2-nitrobenzenamina (Tom, Norma Jacqueline; Ripin, David Harold Brown; Castaldi, Michael James Sol. Int. PCT (2004), WO 2004113322 A1) (40 g, 168 mmol), acetato de paladio (II) (1,5 g, 6,72 mmol), ($\pm$)-2,2-bis(difenilfosfino)-1,1'-binafinil [($\pm$)-BINAP] (4,18 g, 6,72 mmol) y carbonato de cesio (76,7 g, 235,2 mmol) en tolueno (800 ml) se agitó a 90°C en una atmósfera de N_2 durante 23 h. La mezcla se filtró a través de una capa de Celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se evaporó a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (EtOAc:éter de petróleo = 1:5), lo que dio el compuesto del título **9a** en forma de un sólido de color rojo (22,4 g, rendimiento del 37%).
- 10

Preparación del Compuesto 9b: N1-(6-cloropirazin-2-il)-4-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)benceno-1,2-diamina

- Una suspensión de 9a (30 g, 86 mmol) y Ni Raney (60 g) en MeOH (90 ml) se agitó en 0,01 MPa (1 psi) de atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite con enjuagues de MeOH. El filtrado se evaporó a presión reducida, lo que dio el compuesto del título **9b** en forma de un sólido de color blanco (27 g, rendimiento del 98%).
- 15

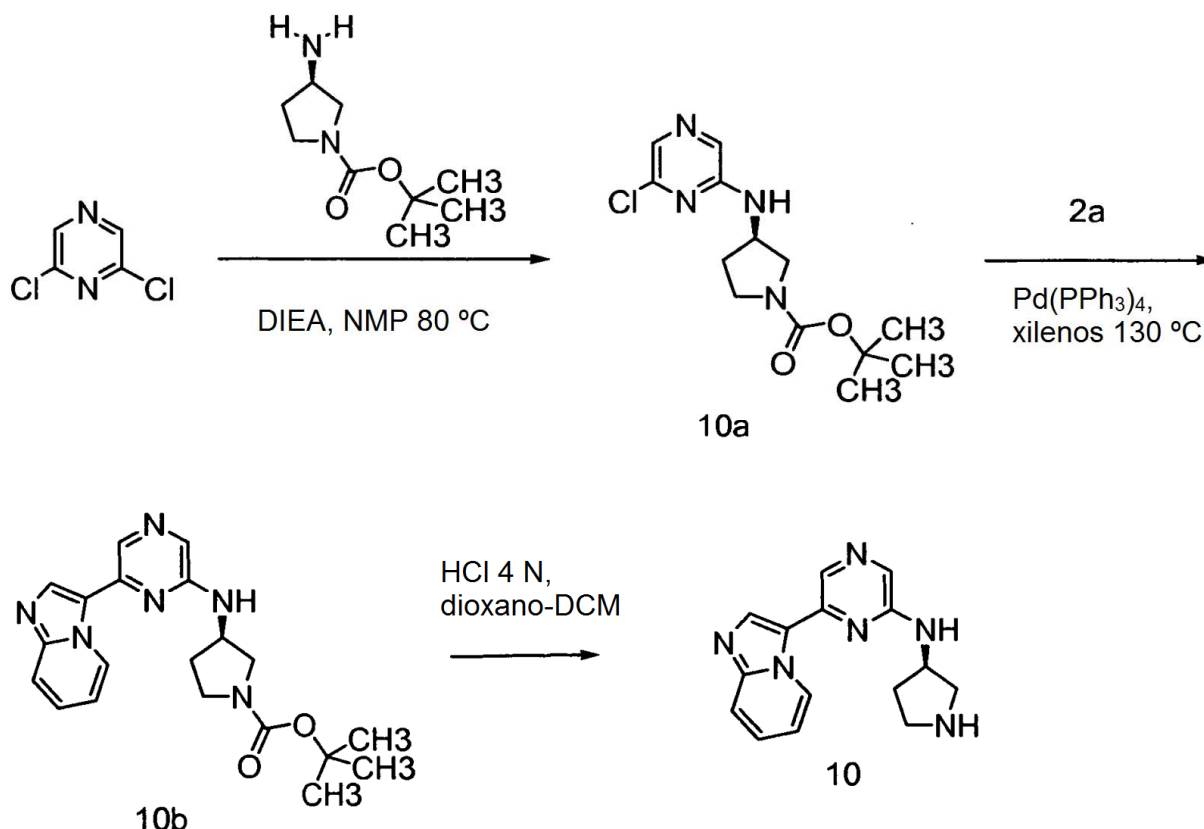
Preparación del Compuesto 9c: 1-(6-Cloropirazin-2-il)-5-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)-1H-benzo[d]imidazol

Una solución de **9b** (27 g, 84 mmol) y acetato de formamidina (17,6 g, 168 mmol) en 2-metoxietanol (350 ml) se calentó a reflujo durante 3 h. Después de la eliminación del disolvente a presión reducida, el residuo se disolvió en EtOAc (2 l) y la solución se lavó con agua (1 l x 2), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida, lo que dio el compuesto del título **9c** en forma de un sólido de color gris (23 g, 83%).

Preparación del Compuesto 9d: 2-Metil-5-(6-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirazin-2-ilamino)piperidin-1-carboxilato de (2R,5R)-bencilo

Una mezcla de **9c** (150 mg, 0,45 mmol), 5-amino-2-metilpiperidin-1-carboxilato de (2R,5R)-bencilo (255 mg, 10,9 mmol) y fluoruro de cesio (138 mg, 0,91 mmol) en DMSO (0,9 ml) se calentó a 120 °C durante 2,5 h. La reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se decantó y se concentró, lo que dio un aceite. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (EtOAc al 0-100%- hexanos), lo que dio el compuesto del título **9d** en forma de un aceite (100 mg, rendimiento del 40%).

Una solución de **9d** (100 mg, 0,18 mmol) en MeOH (1,5 ml), se purgó con argón y se trató con paladio sobre carbono (10%). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura y presión ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa accionada por EM, lo que dio el compuesto del título **9** en forma de un sólido de color blanco (25 mg, 33%). RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,91 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,17 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,43 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,34 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,77 (s a, 1H), 2,54 - 2,65 (m, 1H), 2,37 - 2,45 (m, 1H), 2,04 - 2,12 (m, 1H), 1,66 - 1,75 (m, 1H), 1,41 (s, 3H), 1,37-1,40 (m, 1H), 1,30-1,36 (m, 1H), 1,18-1,29 (m, 1H), 1,05 (d, J = 8,0 Hz, 3H). CLEM m/z 409 (M+1).

Ejemplo 10 (Procedimiento B): 6-Imidazo[1,2-a]piridin-3-il-N-[(3R)-pirrolidin-3-il]pirazin-2-amina**Preparación del Compuesto 10a: 3-(6-Cloropirazin-2-ilamino)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo**

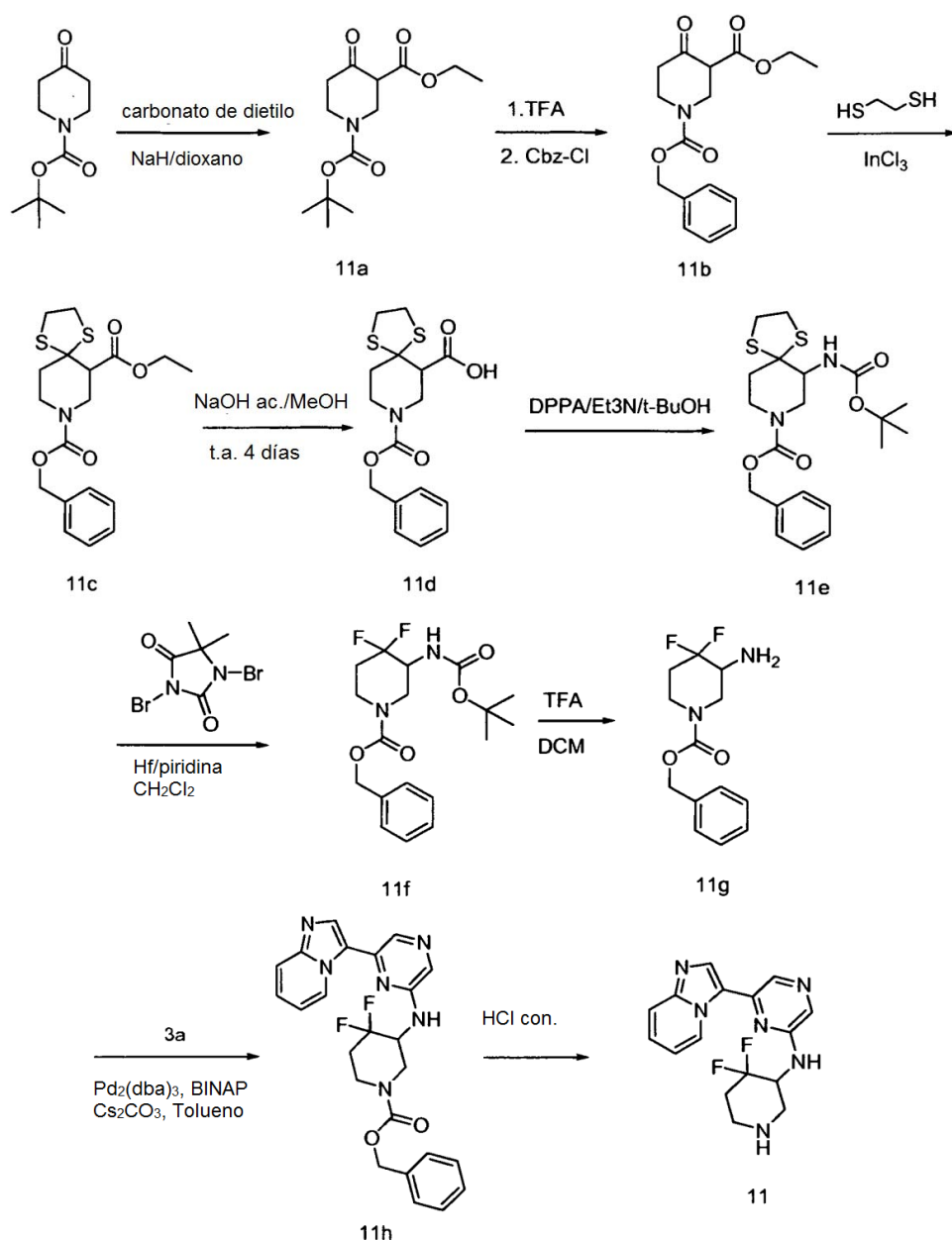
Una mezcla de 2,6-dicloropirazina (0,149 mg, 1 mmol), éster *terc*-butílico del ácido (R)-3-amino-pirrolidin-1-carboxílico (0,205 g, 1,1 mmol) y diisopropiletilamina (0,19 ml, 1,1 mmol) en NMP (2 ml) se calentó a 120 °C en un reactor de microondas durante 1 h. La mezcla de reacción en bruto se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida, lo que dio un aceite. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100%-hexanos), lo que

dio el compuesto del título **10a** en forma de un aceite (200 mg). CLEM m/z 199 (M+1-BOC).

6-Imidazo[1,2-a]piridin-3-il-N-[(3R)-pirrolidin-3-il]pirazin-2-amina

Una mezcla de **2a** (0,204 g, 0,5 mmol), éster *terc*-butilico del ácido (R)-3-(6-cloro-pirazin-2-ilamino)-pirrolidin-1-carboxílico (75 mg, 0,25 mmol) y tetraquis-trifenilfosfina paladio (0) (29 mg, 0,025 mmol) en *o*-xileno (2 ml) se lavó abundantemente al vacío con nitrógeno y después se calentó a 130 °C. Después de que se completara, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100%-hexanos después MeOH al 0-20%-EtOAc), lo que dio el compuesto del título **10b** en forma de un aceite de color verdoso. El análisis CLEM dio una pureza de ~85%. El aceite de color verde **10b** se disolvió en DCM (1 ml) y HCl 4 N en dioxano (1 ml) y se agitó a 23 °C hasta que se determinó que la reacción se había completado por CLEM. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (agua-acetonitrilo con AcOH) y las fracciones puras combinadas se concentraron a presión reducida. El producto se disolvió en metanol (3 ml) y se neutralizó con carbonato de Sili-bond, lo que dio el compuesto del título **10** en forma de un aceite (26 mg). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 9,82 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,68 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,46-4,58 (m, 1H), 3,34 - 3,40 (m, 1H), 3,06 - 3,23 (m, 2H), 3,01 (dd, J = 11,8, 4,2 Hz, 1H), 2,31 (dd, J = 13,3, 7,7 Hz, 1H), 1,94 (ddd, J = 12,8, 4,9, 2,8 Hz, 1H). CLEM m/z 281 (M+H).

Ejemplo 11 (Procedimiento A): N-(4,4-difluoropiperidin-3-il)-6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirazin-2-amina



Preparación del Compuesto 11a: 3-etil-4-oxopiperidin-1,3-dicarboxilato de 1-terc-butilo

Se suspendió NaH (60%, 60 g, 1,5 mol) en dioxano seco (500 ml) y se añadió carbonato de dietilo (151 ml, 1,25 mol). La mezcla se calentó a 90 °C, después una solución de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (100 g, 0,5 mol) en dioxano seco (300 ml) se añadió gota a gota durante 2 h. Después de la adición, la mezcla se agitó de forma continua durante 1 h. La mezcla enfriada se vertió en hielo-agua con agitación. La mezcla se extrajo con EtOAc (1 l x 2). Los extractos combinados se lavaron con agua (1 l) y salmuera (500 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/éter de petróleo = 1:200 a 1:80), lo que dio el compuesto del título **11a** en forma de un aceite de color amarillo claro (115 g, 85%).

Preparación del Compuesto 11b: 3-Etil 4-oxopiperidin-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo

A una solución agitada de **11a** (115 g, 0,42 mol) en CH₂Cl₂ anhidro (300 ml) se le añadió gota a gota TFA (485 g, 4,2 mol) a 5-10 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó durante 1 h a esa temperatura. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se usó para la siguiente etapa sin ninguna purificación. El residuo (71,8 g, 0,42 mol) se disolvió en CH₂Cl₂ seco (300 ml) y después se añadió TEA seco (129 g, 1,26 mol). Después de esto, se añadió gota a gota Cbz-Cl (80 g, 0,49 mol) a 0 °C. La mezcla se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla se lavó con HCl 2 N (500 ml x 2), NaHCO₃ ac. (800 ml) y salmuera (800 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para dar un aceite de color amarillo, que se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/éter de petróleo = 1:20), lo que dio el compuesto del título **11b** en forma de un aceite de color amarillo claro (115 g, 89,8% en dos etapas). RMN 1H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,31-1,28 (m, 3H), 12,09 (s, 1H), 2,39 (s, 2H), 3,66-3,63 (m, 2H), 4,27-4,19 (m, 2H), 5,17 (s, 2H), 7,38-7,30 (m, 5H).

Preparación del Compuesto 11c: 6-etil-1,4-ditia-8-azaespiro[4,5]decano-6,8-dicarboxilato de 8-bencilo

A una solución agitada del compuesto **11b** (64 g, 0,21 mol) y 1,2-Ethaneditiol (21 ml, 0,25 mol) en CH₂Cl₂ seco (800 ml) se le añadió rápidamente InCl₃ (28 g, 0,127 mol) en una porción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 h. La mezcla se purificó directamente por cromatografía en columna (EtOAc/éter de petróleo = 1: 30 a 1:10), lo que dio el compuesto del título **11c** en forma de un líquido incoloro (40 g, 50%).

Preparación del Compuesto 11d: Ácido 8-[(benciloxi)carbonil]-1,4-ditia-8-azaespiro[4,5]decano-6-carboxílico

A una solución agitada de **11c** (39 g, 0,1 mol) en MeOH (400 ml) se le añadió gota a gota NaOH ac. (40 g, 1,0 mol en 400 ml de H₂O) por debajo de 40 °C. La mezcla se agitó a t.a. (30 °C) durante 4 días. La mezcla se concentró al vacío para retirar metanol. El residuo se acidificó a pH = 5 con HCl 2 N y se extrajo con EtOAc (500 ml x 4). Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío, lo que dio el compuesto del título **11d** en forma de un aceite de color amarillo (26,3 g, 74,6%). RMN 1H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,931 (s, 1H), 2,79 (s, 1H), 2,951 (s, 1H), 3,271-3,251 (m, 1H), 3,291 (s, 4H), 3,731-3,571 (m, 2H), 4,011-3,981 (m, 2H), 4,311-4,191 (m, 1H), 5,11 (s, 2H), 7,36-7,28 (m, 5H).

Preparación del Compuesto 11e: 6-[(terc-butoxicarbonil)amino]-1,4-ditia-8-azaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de bencilo

A una solución agitada del compuesto **11d** (19,2 g, 54 mmol) en t-BuOH (250 ml) se le añadió gota a gota DPPA (18 g, 65 mmol) y Et₃N (6,6 g, 65 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 h, después se calentó a 85 °C y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró para retirar la mayoría del disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Éter de petróleo:EtOAc = 50:1 a 10:1), lo que dio el compuesto del título **11e** en forma de un aceite de color amarillo (12,3 g, 54%). RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) 1,380 (s, 9H), 2,096-2,049 (m, 2H), 2,850 (m, 1H), 3,269-3,155 (m, 1H), 3,874-3,856 (m, 1H), 4,000 (m, 1H), 4,899-4,876 (d, 1H), 5,080-5,035 (m, 2H), 7,291-7,227 (m, 5H).

Preparación del Compuesto 11f: 3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4,4-difluoropiperidin-1-carboxilato de bencilo

Se disolvió 1,3-dibromo-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona (4,8 g, 17 mmol) en CH₂Cl₂ seco (100 ml) y se dejó en agitación en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió a - 78 °C y se añadió poli(fluoruro de hidrógeno) de piridinio (13 ml) mediante una jeringa de polietileno, seguido de la adición gota a gota del compuesto **11e** (6,5 g, 15,3 mmol). Después de 10 min, la mezcla de reacción, que era de color rojo intenso, se diluyó con hexano (1 l) y se filtró a través de una columna de alúmina básica. El extracto orgánico se lavó con NaHCO₃ y salmuera, se concentró y se purificó por cromatografía en columna (Éter de petróleo:EtOAc = 50:1), lo que dio el compuesto del título **11f** en forma de un aceite incoloro (1,2 g, 12,5%). RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) 1,380 (s, 9H), 2,133-1,874 (m, 2H), 3,159-3,101 (m, 1H), 4,078-3,927 (m, 3H), 4,687-4,670 (d, 1H), 5,274-5,030 (m, 2H), 7,300-7,210 (m, 5H).

Preparación del Compuesto 11g: 3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-carboxilato de bencilo

A una solución del compuesto **11f** (2,0 g, 5,4 mmol) en CH₂Cl₂ (40 ml) se le añadió TFA (10 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (400 ml), se lavó con NaHCO₃ (ac., sat.). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por Chem-Flush, lo que dio el compuesto del título **11g** en forma de un aceite incoloro (1,3 g,

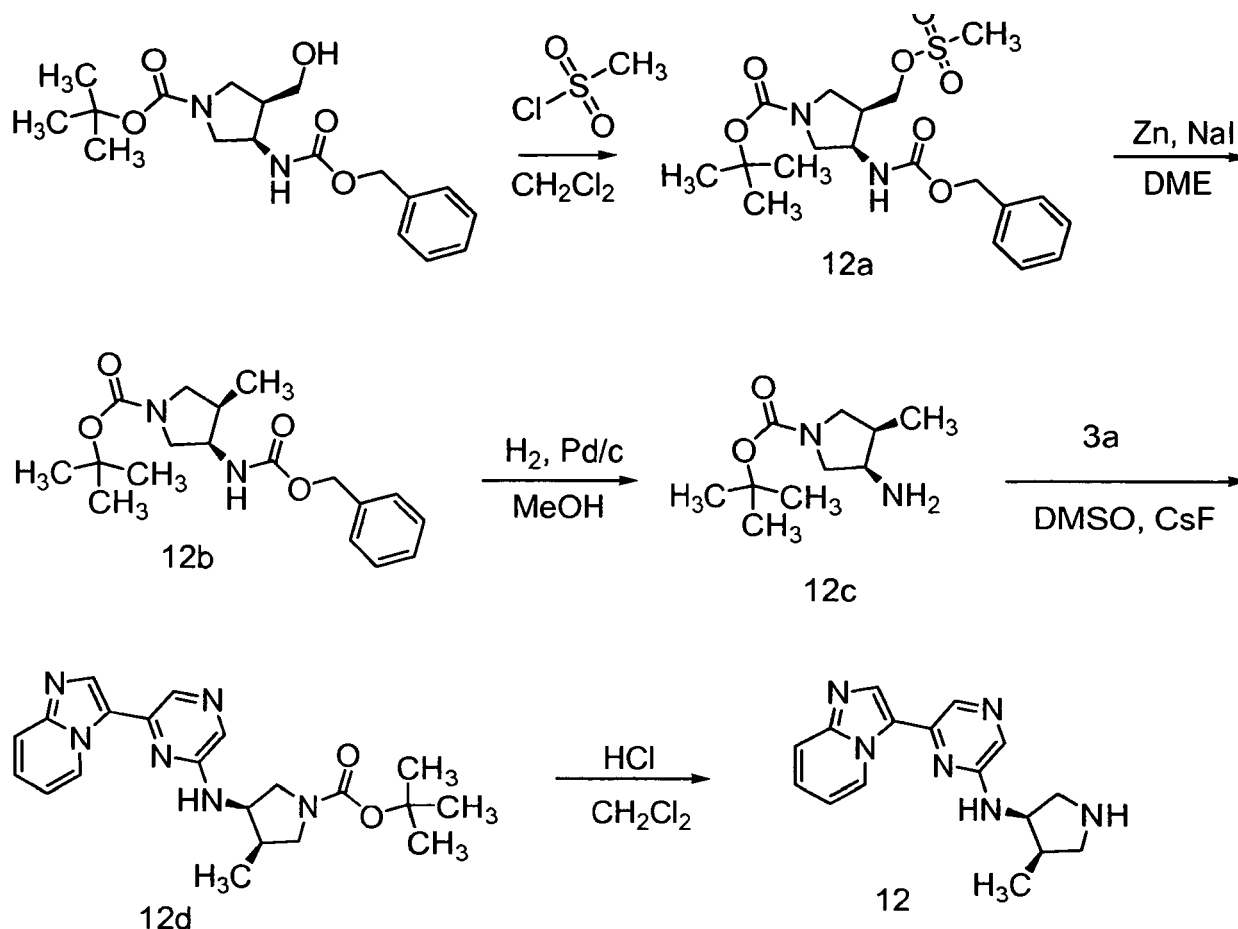
89%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 0,676-0,717 (m, 2H), 0,931-0,979 (m, 2H), 2,880-2,891 (d, 3H), 2,983-3,052 (m, 3H), 3,770-3,799 (t, 2H), 4,613-4,652 (m, 3H), 6,214 (s, 1H), 6,385-6,399 (d, 1H), 7,314-7,356 (t, 1H), 7,559-7,641 (m, 2H), 8,170-8,191 (d, 1H), 8,216-8,245 (t, 2H).

Preparación del Compuesto 11h: 4,4-difluoro-3-[[6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirazin-2-il]amino]pipendin-1-carboxilato de bencilo

Una mezcla de **11g** (0,24 g, 0,89 mmol), el compuesto **3a** (0,218 g, 0,98 mmol), Pd₂(dba)₃ (32 mg, 0,056 mmol), BINAP (38 mg, 0,06 mmol) y Cs₂CO₃ (1,0 g, 3 mmol) en tolueno anhidro (12 ml) se calentó rápidamente a 120 °C y se agitó durante 90 min. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y se purificó por HPLC prep., lo que dio el compuesto del título **11h** en forma de un sólido de color pardo (0,35 g, 86%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 2,321-2,194 (m, 2H), 3,161 (m, 1H), 3,441-3,332 (m, 2H), 4,545-4,497 (m, 1H), 5,160-4,850 (m, 2H), 7,133-7,005 (m, 2H), 7,392-7,359 (m, 3H), 7,942 (s, 1H), 8,150 (s, 1H), 8,441 (s, 1H), 8,770 (s, 1H), 8,841-8,804 (m, 2H), 9,702-9,685 (d, 1H), .

Una solución del compuesto **11h** (0,2 g, 0,43 mmol) en HCl conc. (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró a sequedad, lo que dio la sal clorhidrato del compuesto del título **11** en forma de un sólido de color amarillo (140 mg, 75%). RMN ¹H (400 MHz, D₂O) 2,373-2,294 (m, 1H), 2,531-2,509 (1, 1H), 3,265-3,157 (m, 2H), 3,597-3,497 (m, 2H), 4,898-4,818 (m, 1H), 7,446-7,412 (t, 1H), 7,928-8,847 (m, 3H), 8,122 (s, 1H), 8,300 (s, 1H), 9,349-9,332 (d, 1H), .

Ejemplo 12 (Procedimiento A): 6-Imidazo[1,2-a]piridin-3-il-N-[(3R,4R)-4-metilpirrolidin-3-il]pirazin-2-amina



Preparación del Compuesto 12a: 3-(Benciloxicarbonil)-4-((metilsulfonilo)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (3R,4R)-terc-butilo

A una solución de 3-(benciloxicarbonil)-4-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de (3R,4R)-terc-butilo (1 g, 2,8 mmol) y Et₃N (0,4 g, 4,2 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (20 ml) se le añadió gota a gota MsCl (0,38 g, 3,36 mmol) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción en bruto se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (20 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida, lo que dio el compuesto del título **12a** (1,1 g, 92%) en forma de un aceite de color amarillo claro, que se usó directamente para la siguiente

reacción sin purificación adicional.

Preparación del Compuesto 12b: 3-(benciloxicarbonil)-4-metilpirrolidin-1-carboxilato de (3R,4R)-terc-butilo

Una solución del compuesto **12a** (1 g, 2,3 mmol) en DME (50 ml) se trató secuencialmente con NaI (3,5 g, 23 mmol) y polvo de Zn (1,5 g, 23 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Después de la adición, la mezcla se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 1 h y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se repartió entre EtOAc (50 ml) y H₂O (50 ml). La fase orgánica se lavó con Na₂SO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida, lo que dio el compuesto del título **12b** en forma de un aceite de color amarillo claro (0,6 g, 77,9%).

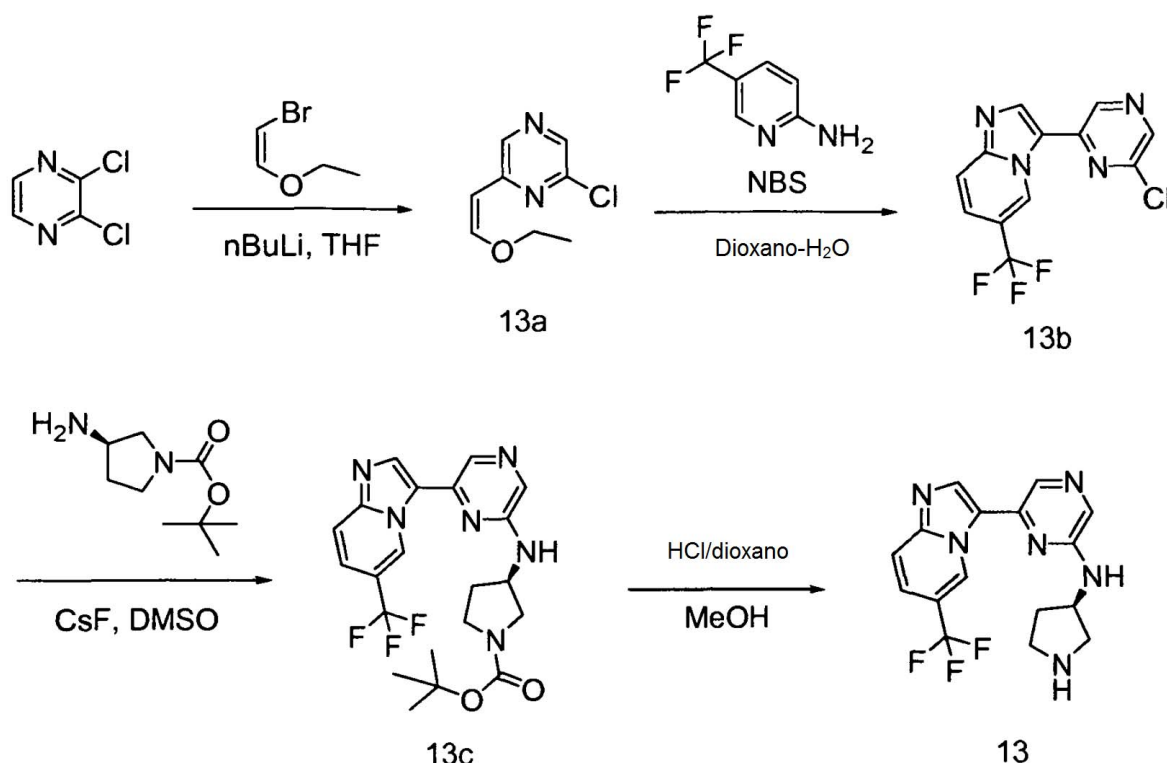
Preparación del Compuesto 12c: 3-amino-4-metilpirrolidin-1-carboxilato de (3R,4R)-terc-butilo

Un recipiente de reacción Parr se cargó con el compuesto **12b** (0,6 g, 1,8 mmol), HOAc (0,5 g, 9 mmol), MeOH (20 ml) y Pd al 10%/C (0,2 g). El recipiente de reacción se lavó abundantemente con hidrógeno (0,34 MPa (50 psi)) a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla se filtró a través de Celite y la torta de filtro se enjuagó con MeOH (20 ml). El filtrado se concentró a presión reducida, lo que dio el compuesto del título **12c** en forma de un aceite de color amarillo claro (0,3 g, 83%), que se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

Preparación del Compuesto 12d: 3-(6-(H-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirazin-2-ilamino)-4-metilpirrolidin-1-carboxilato de (3R,4R)-terc-butilo

Una mezcla del compuesto **12c** (0,3 g, 1,5 mmol), el compuesto **3a** (0,35 g, 1,5 mmol) y fluoruro de cesio (0,45 g, 3 mmol) en DMSO anhidro (2 ml) se calentó a 80 °C en una atmósfera de N₂ durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (10 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 3) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo-EtOAc, 2:1), lo que proporcionó el compuesto del título **12d** en forma de un aceite de color amarillo claro (0,4 g, 67%).

A una solución del compuesto **12d** (0,25 g, 0,63 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se le añadió gota a gota HCl 5 M en CH₂Cl₂ (0,6 ml, 3,1 mmol) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en Na₂CO₃ acuoso saturado (5 ml) y MeOH (100 ml). El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se trató con CH₂Cl₂ (100 ml). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía preparativa de fluidos supercríticos, lo que dio el compuesto del título **12** en forma de un aceite de color amarillo (0,15 g, 81%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ ppm 9,76 (d, J = 6,80 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 8,0, 7,6 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 6,8, 6,8 Hz, 1H), 4,38 (m, 1H), 3,55 - 3,27 (m, 4H), 2,45 - 2,50 (m, 1H), 0,91 (d, J = 6,8 Hz, 3H). CLEM m/z 295 (M+1).

Ejemplo 13 (Procedimiento D): N-[(3R)-pirrolidin-3-il]-6-[6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirazin- 2-amina**Preparación del Compuesto 13a: 2-cloro-6-[(Z)-2-etoxietenil]pirazina**

- 5 A una solución de (Z)-1-bromo-2-etoxi-eteno (11,6 ml, 92,6 mmol, 1,1 equiv.) en THF (150 ml) a -78 °C se le añadió nBuLi (37 ml, 2,5 M en hexano, 92,6 mmol, 1,1 equiv.). La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min para formar una solución incolora. Una solución de 2,3-dicloropirazina (12,8 g, 84 mmol, 1,0 equiv.) en THF (50 ml) se añadió lentamente. La solución de color pardo resultante se agitó a -78 °C durante 25 min hasta que se alcanzó su finalización. La reacción se interrumpió con agua y se calentó a ta. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua.
- 10 La fase orgánica se recogió y se secó sobre Na₂SO₄. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 15-30%/Heptano) sobre gel de sílice, lo que dio el compuesto del título **13a** (8,0 g, 51%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,41 (t, J = 7,18 Hz, 3H) 4,12 (c, J = 7,13 Hz, 2H) 5,44 (d, J = 7,05 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 7,05 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), .

Preparación del Compuesto 13b: 3-(6-cloropirazin-2-il)-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridina

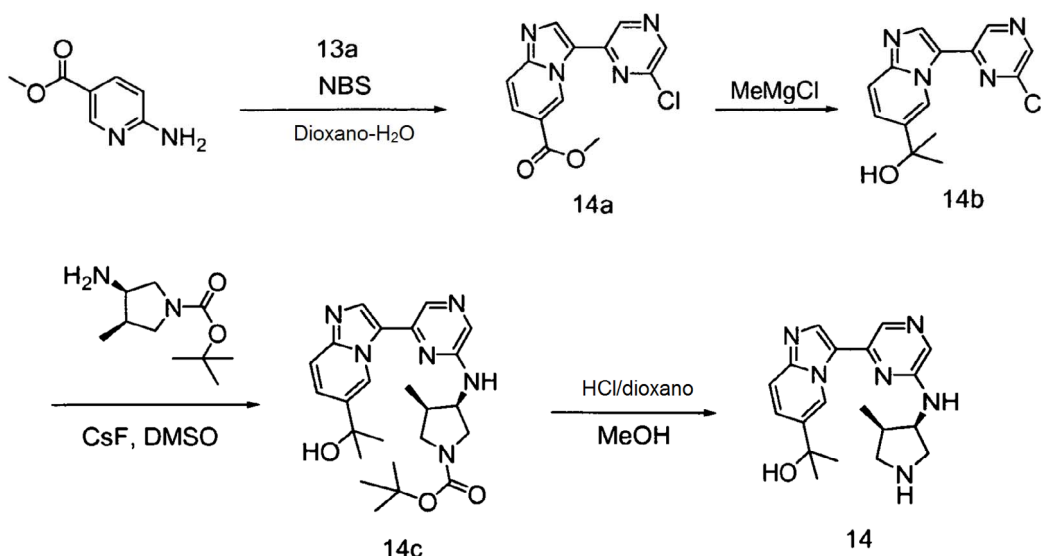
- 15 Se disolvió **13a** (328 mg, 1,92 mmol) en dioxano-agua (6 ml:3 ml) y se trató con NBS (285 mg, 1,60 mmol) en una porción, lo que dio una solución de color amarillo claro. La solución se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. Se añadió 2-amino- 5-(trifluorometil)piridina (260 mg, 1,60 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en el microondas durante 10 min a 100 °C. La reacción en bruto se diluyó con EtOAc (35 ml) y NaHCO₃ (ac. sat.) (20 ml). La fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (25 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (35 ml).
- 20 después se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/MeOH), lo que dio el compuesto del título **13b** en forma de un sólido de color beige (265 mg, 45%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,76 (dd, J = 9,4, 1,9 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 10,04 (s, 1H), .

Preparación del Compuesto 13c: (3R)-3-({6-[6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirazin-2-il} amino)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

- 25 A una solución de **13b** (75 mg, 0,25 mmol) y CsF (77 mg, 0,50 mmol) en DMSO ((0,5 ml) se le añadió (3R)-3-aminopirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (47 mg, 0,25 mmol) y la suspensión de color rojo se calentó en un baño de aceite a 120 °C durante 2 h. La mezcla de reacción en bruto se diluyó con NaHCO₃ (15 ml) y EtOAc (20 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (2 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (25 ml), después se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/MeOH), lo que dio el compuesto del título **13c** en forma de un sólido de color verde oscuro (76 mg, 67%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,39 (d, J = 11,5 Hz, 9
- 30

H) 1,88 - 2,06 (m, 1H), 2,09 - 2,37 (m, 1H), 3,00 - 3,54 (m, 3H) 3,56 - 3,81 (m, 1H), 4,41 (s a, 1H), 7,56 - 7,73 (m, 2H) 7,88 (s, 1H), 7,92 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 10,30 (d, J = 11,3 Hz, 1H). **13c** (76 mg, 0,17 mmol) se disolvió en metanol (1,5 ml) para dar una solución de color verde oscuro. Se añadió una solución de HCl 4 N-dioxano (0,5 ml) y la solución cambió rápidamente a un color amarillo-naranja. La agitación se continuó a TA durante 3 h y la reacción en bruto se concentró y se secó. El sólido en bruto se recogió en MTBE y una pequeña cantidad de MeOH, y el sólido se recogió, lo que dio el compuesto del título **13** en forma de un sólido de color naranja (29 mg). RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,01 - 2,17 (m, 1H), 2,18 - 2,35 (m, 1H), 3,24 - 3,50 (m, 4H) 4,53 (s a, 1H), 7,84 (dd, J = 9,4, 1,7 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,05 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 9,44 (s a, 2H) 10,22 (s, 1H), .

Ejemplo 14 (Procedimiento A): 2-[3-(6-[(3R,4R)-4-metilpirrolidin-3-il]amino}pirazin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]propan-2-ol



Preparación del Compuesto 14a: 3-(6-cloropirazin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxilato de metilo

Se disolvió 14a (2,62 g, 15,4 mmol) en dioxano-agua (8 ml:4 ml) y se trató con NBS (2,28 g, 12,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió 6-aminopiridin-3-carboxilato de metilo (1,95 g, 12,8 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en el microondas durante 10 min a 100 °C. La mezcla de reacción en bruto se diluyó con EtOAc y NaHCO₃ (ac. sat.). La fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, después se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/MeOH), lo que dio el compuesto del título **14a** en forma de un sólido de color pardo (2,7 g, 76%). RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,76 (dd, J = 9,4, 1,9 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 9,39 (s, 1H) 10,04 (s, 1H).

Preparación del Compuesto 14b: 2-[3-(6-cloropirazin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]propan-2-ol

A una solución heterogénea de color amarillo a 0 °C de **14a** (528 mg, 1,83 mmol) en THF anhidro (36 ml) se le añadió gota a gota cloruro de metilmagnesio (3,0M en THF, 3,04 ml, 9,14 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta TA y se dejó en agitación durante 2,5 h. La mezcla de reacción se inactivó lentamente con NH₄Cl (ac., sat.), después se extrajo con EtOAc (3 x). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera después se secó sobre Na₂SO₄. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/MeOH), lo que dio el compuesto del título **14b** en forma de un sólido de color amarillo (224 mg, 42%). RMN 1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,72 (s, 6 H) 7,53 - 7,61 (m, 1H), 7,74 (d, J = 9,42 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 9,82 - 9,92 (m, 1H), .

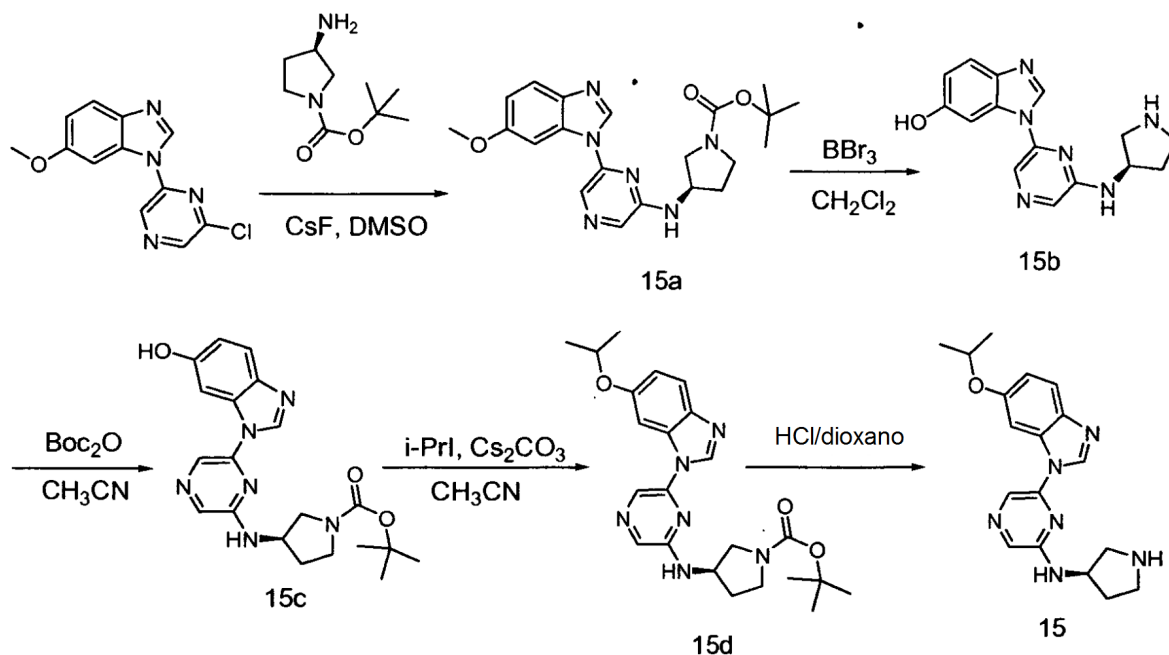
Preparación del Compuesto 14c: (3R,4R)-3-[(6-[6-(2-hidroxiopropan-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirazin-2-il]amino)-4-metilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de **14b** (88,6 mg, 0,307 mmol) y CsF (93,7 mg, 0,614 mmol) en DMSO (1 ml) se le añadió (3R,4R)-3-amino-4-metilpirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (61,5 mg, 0,307 mmol) y la mezcla se calentó en un baño de aceite a 120 °C durante 4 h. La mezcla de reacción en bruto se diluyó con NaHCO₃ y EtOAc. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, después se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/MeOH), lo que dio el compuesto del título **14c** en forma de un sólido de color amarillo (76 mg, rendimiento del 54%). RMN 1H (300 MHz, MeOD) δ ppm 1,06 (d, J = 6,78 Hz, 3H) 1,47 (d, J = 7,72 Hz, 9 H) 1,61 (d,

J = 3,39 Hz, 6 H) 7,50 - 7,57 (m, 1H), 7,59 - 7,65 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 10,11 (s a, 1H), .

14c (75 mg, 0,17 mmol) se disolvió en metanol (2 ml) para dar una solución de color verde. Se añadió una solución de HCl 4 N-dioxano (0,4 ml) y la solución cambió rápidamente a un color amarillo-naranja. La agitación se continuó a TA durante 3 h y la mezcla de reacción en bruto se concentró y se secó. El sólido en bruto se trituró con EtOAc y el sólido se recogió, lo que dio el compuesto del título **14** en forma de un sólido de color amarillo (70 mg). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,01 (d, J = 6,78 Hz, 3H) 1,55 (d, J = 4,90 Hz, 6 H) 2,58 - 3,76 (m, 5H) 4,83 (s a, 1H), 7,88 - 8,17 (m, 4H) 8,48 (s a, 1H), 8,97 (s, 1H), 9,50 (s a, 2H) 10,20 (s, 1H), .

Ejemplo 15 (Procedimiento A): 6-[6-(propan-2-iloxi)-1H-benzoimidazol-1-il]-N-[(3R)-pirrolidin-3-il]pirazin-2-amina



Preparación del Compuesto 15a: (3R)-3-[[6-(6-Metoxi-1H-benzoimidazol-1-il)pirazin-2-il]amino]pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

A una solución de 1-(6-cloropirazin-2-il)-6-metoxi-1H-benzoimidazol (4,00 g, 15,3 mmol) y (3R)-3-aminopirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (4,00 g, 21,5 mmol) en DMSO (70 ml) se le añadió CsF (8,0 g, 50 mmol). La mezcla se agitó a 90 °C durante 12 h. La mezcla se inactivó con agua, se diluyó con EtOAc (400 ml). La fase orgánica separada se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (CH₂Cl₂/MeOH = 30:1), lo que dio el compuesto del título **15a** en forma de un sólido de color amarillo (4,0 g, 65%).

Preparación del Compuesto 15b: 1-{6-[(3R)-pirrolidin-3-ilamino]pirazin-2-il}-1H-benzoimidazol-6-ol

Se añadió BBr₃ (8 ml) a una solución de **15a** (4,0 g, 9,6 mmol) en CH₂Cl₂ (200 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se inactivó con hielo-agua (100 ml), se basificó con Na₂CO₃ (ac.) a pH = 10, se filtró y se separó, asentándose **15b** en la fase acuosa, y se usó directamente en la siguiente etapa.

Preparación del Compuesto 15c: (3R)-3-[[6-(6-Hidroxi-1H-benzoimidazol-1-il)pirazin-2-il]amino]pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Una solución de (Boc)₂O (2,0 g, 9,6 mmol) en CH₃CN (25 ml) se añadió a la solución de agua del compuesto. La mezcla **15b** se agitó a temperatura ambiente durante 12 h, después se filtró y la torta de filtro se lavó con MeOH, lo que dio el compuesto del título **15c** en forma de un sólido de color blanco (1,4 g, 35%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ ppm 8,716 (s, 1H), 8,224 (s, 1H), 7,921 (s, 1H), 7,776 (d, 1H), 7,610 (s, 1H), 7,523 (d, 1H), 6,825 (d, 1H), 4,487 (s, 1H), 3,615 (t, 1H), 2,228 (t, 1H), 1,935 (t, 1H), 1,416 (d, 9H).

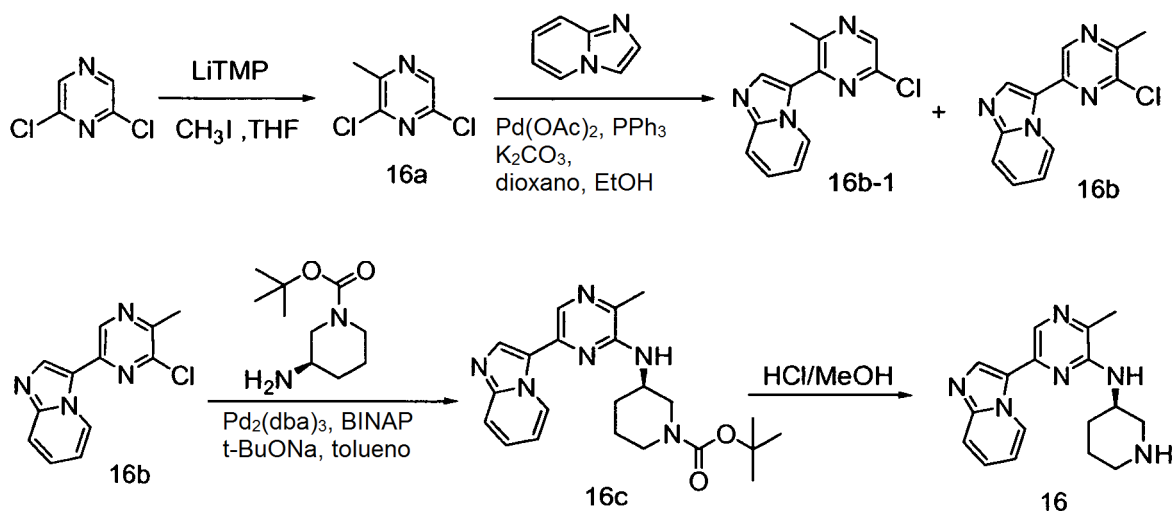
Preparación del Compuesto 15d: (3R)-3-[[6-(6-(propan-2-iloxi)-1H-benzoimidazol-1-il)pirazin-2-il]amino]pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Una mezcla de **15c** (0,2 g, 0,5 mmol), *i*-PrI (111 mg, 0,650 mmol), Cs₂CO₃ (0,493 g, 1,5 mmol) en CH₃CN (10 ml) se calentó a 65 °C durante 12 h. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se filtró, el filtrado se concentró al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna (metanol/diclorometano = 1:20), lo que dio el

compuesto del título **15d** en forma de un aceite (180 mg, 81,4%).

A una mezcla de **15d** (180 mg, 0,41 mmol) en dioxano (5 ml) se le añadió gota a gota HCl(g)/dioxano (10 ml) a temperatura ambiente, la mezcla resultante se agitó durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío, el residuo se purificó por HPLC prep., lo que dio el compuesto del título **15** en forma de un sólido de color amarillo claro (98 mg, 70,6%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ ppm 8,38 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,59-7,61 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 6,88-6,90 (d, 1H), 4,77 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 3,35-3,51 (m, 4H), 2,24-2,32 (m, 2H), 1,27 (d, 6H).

Ejemplo 16 (Procedimiento A): 6-[(Imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-3-metilpirazin-2-il]piperidin-3-il]pirazin-2-amina



Preparación del Compuesto 16a: 3,5-dicloro-2-metilpirazina

A una solución de n-BuLi (78 ml, 0,195 mol) en THF seco (1,5 l) se le añadió TMP (27,5 g, 0,195 mol) a -65 °C. Después de la adición, la mezcla se calentó a 0 °C y se agitó durante 30 min a esta temperatura, la mezcla de reacción se enfrió después de nuevo a -78 °C y se añadió gota a gota 2,6-dicloropirazina (20 g, 0,13 mol) en THF (50 ml) a la mezcla. La mezcla se agitó durante 30 min a -78 °C, después se añadió CH₃I (65 g, 0,68 mol) y la mezcla de reacción se calentó lentamente a ta y se agitó durante 3 h. La mezcla se concentró y se diluyó con H₂O (300 ml), se extrajo con DCM (4 x 100 ml). La fase orgánica combinada se lavó con NH₄Cl acuoso saturado y agua, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía, lo que dio el compuesto del título **16a** (10 g, 47,6%).

Preparación del Compuesto 16b: 3-(6-cloro-5-metilpirazin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina

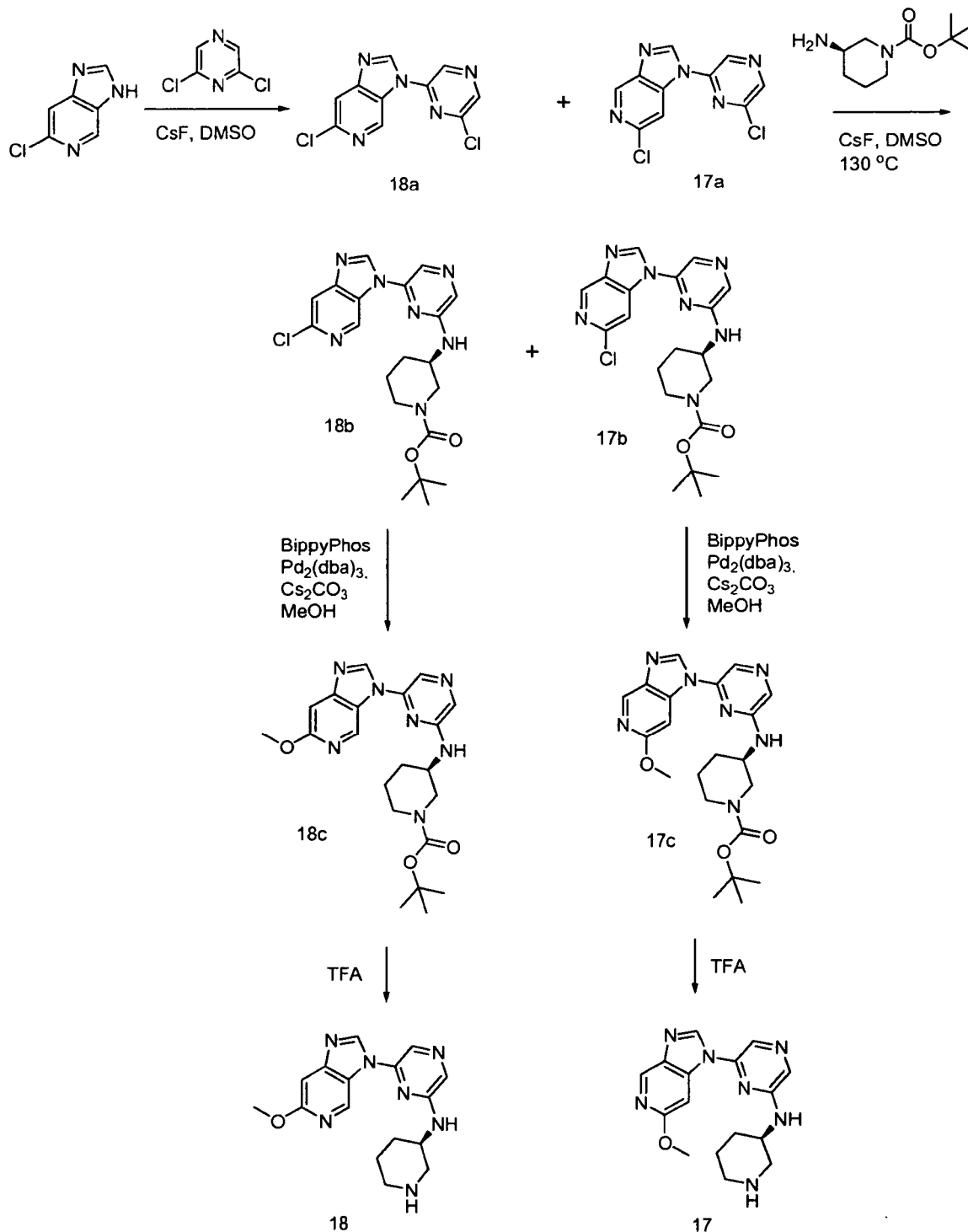
Una mezcla de **16a** (0,5 g, 3,07 mmol), imidazo[1,2-a]piridina (0,36 g, 3,07 mmol), K₂CO₃ (1,48 g, 10,71 mmol), PPh₃ (80 mg, 0,30 mmol) y Pd(OAc)₂ (50 mg) en 5 ml de dioxano se calentó a 120 °C en radiación de microondas durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía mediante gel de sílice (CH₂Cl₂:MeOH = 80:1), dando una mezcla de **16b** y su regioisómero, que se separaron por HPLC prep., lo que dio el compuesto del título **16b** en forma de un sólido de color amarillo (0,12 g, 10%).

Preparación del Compuesto 16c: (3R)-3-[[6-(Imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-3-metilpirazin-2-il]amino]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Una mezcla de **16b** (0,26 g, 1,06 mmol), (3R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,29 g, 1,59 mmol), t-BuONa (0,20 g, 2,12 mmol), Pd₂(dba)₃ (100 mg) y BINAP (150 mg) en 100 ml de tolueno se calentó a reflujo durante una noche. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía mediante gel de sílice (CH₂Cl₂:MeOH = 50: 1), lo que dio el compuesto del título **16c** en forma de un aceite de color amarillo (0,18 g, 42%).

Se agitó **16c** (0,18 g, 0,44 mmol) en HCl(g)/MeOH (30 ml) durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por HPLC prep., lo que dio el compuesto del título **16** en forma de un sólido de color amarillo (50 mg, 37%). RMN ¹H (400 MHz, MeOD): δ ppm 9,476 (d, 1H), 8,104 (d, 2H), 7,582 (d, 1H), 7,354 (t, 1H), 7,023 (t, 1H), 4,280 (m, 1H), 3,408 (d, 1H), 3,162 (d, 1H), 2,886 (m, 2H), 2,336 (s, 3H), 2,147 (d, 1H), 1,926 (m, 1H), 1,688 (m, 2H).

Ejemplo 17/ 18 (Procedimiento A): 6-(6-metoxi-3*N*-imidazo[4,5-*c*]piridin-3-il)-*N*-[(3*R*)-piperidin-3-il]pirazin-2-amina/6-(6-metoxi-1*N*-imidazo[4,5-*c*]piridin-1-il)-*N*-[(3*R*)-piperidin-3-il]pirazin-2-amina



Preparación del Compuesto 18a/17a: 6-cloro-3-(6-cloropirazin-2-il)-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina/6-cloro-1-(6-cloropirazin-2-il)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina

Una mezcla de 6-cloro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (4,6 g, 30 mmol), 2,6-dicloropirazina (6 g, 40,5 mmol) y CsF (9,1 g, 60 mmol) en DMSO seco (80 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 h en una atmósfera de N₂. La mezcla se vertió en agua (50 ml) con agitación. El precipitado formado se recogió por filtración. La torta de filtro se suspendió en MeOH (20 ml) y se filtró de nuevo. La torta de filtro se recogió y se secó al vacío, lo que dio una

mezcla de los compuestos del título **18a** y **17a** en forma de un sólido de color blanco (5,0 g, 62,9%).

Preparación del Compuesto 18b/17b: (3R)-3-[[6-(6-cloro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il)pirazin-2-il]amino]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo/(3R)-3-[[6-(6-cloro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)pirazin-2-il]amino]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

- 5 Una mezcla de **18a** y **17a** (4,0 g, 15 mmol), el compuesto (3R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (sal de ácido cítrico) (8,8 g, 22,6 mmol) y CsF (6,8 g, 45 mmol) en DMSO seco (100 ml) se calentó a 130–140 °C en una atmósfera de N₂ durante 20 h. La mezcla de reacción fría se vertió en hielo-agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Los extractos combinados se lavaron con agua (100 ml x 2) y salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa, lo que dio el compuesto del título **18b** en forma de un sólido de color amarillo (1,6 g, 24,5%) y **17b** en forma de un sólido de color rojo (2,15 g, 33,8%).
- 10 **18b**: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,385 (a, 9H), 1,554 (m, 1H), 1,775 (m, 2H), 1,905 (m, 1H), 3,361 (m, 1H), 3,444 (m, 2H), 3,627 (m, 1H), 3,978 (m, 1H), 5,066 (a, 1H), 7,738 (s, 1H), 7,869 (s, 1H), 8,157 (s, 1H), 8,620 (s, 1H), 9,182 (s, 1H); **17b**: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,382 (a, 9H), 1,561 (m, 1H), 1,738 (m, 2H), 1,993 (m, 1H), 3,400 (a, 3H), 3,789 (m, 3H), 3,938 (m, 1H), 5,069 (a, 1H), 7,880 (s, 1H), 7,931 (s, 1H), 8,165 (s, 1H), 8,536 (s, 1H), 8,884 (s, 1H), .
- 15

Preparación del Compuesto 18c: (3R)-3-[[6-(6-metoxi-3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il)pirazin-2-il]amino]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

- Una mezcla de **18b** (180 mg, 0,42 mmol), Pd₂(dba)₃ (15,3 mg, 0,017 mmol), Bippyphos (10,6 mg, 0,02 mmol) y Cs₂CO₃ (136,9 mg, 0,42 mmol) en MeOH anhidro (3 ml) se agitó a 100 °C en radiación de microondas durante 1 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por HPLC prep., lo que dio el compuesto del título **18c** en forma de un sólido de color amarillo (100 mg, 56%).
- 20

- Se añadió gota a gota TFA (0,6 ml) a una solución de **18c** (100 mg, 0,235 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (10 ml) a 0 °C en una atmósfera de N₂. Después, la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La solución se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (50 ml) y se lavó con EtOAc (40 ml). La solución acuosa se basificó con Na₂CO₃ (ac.) a pH = 8-9. Después, la solución se extrajo con CH₂Cl₂ (30 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron Na₂SO₄ y se concentraron, lo que dio el compuesto del título **18** en forma de un sólido de color amarillo claro (72 mg, 94,3%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,549 (m, 1H), 1,739 (m, 2H), 1,826 (m, 1H), 2,838 (m, 2H), 3,111 (m, 1H), 3,946 (s, 3H), 4,026 (d, 1H), 5,487 (s, 1H), 7,083 (s, 1H), 7,812 (s, 1H), 8,031 (s, 1H), 8,535 (s, 1H), 8,992 (s, 1H), .
- 25

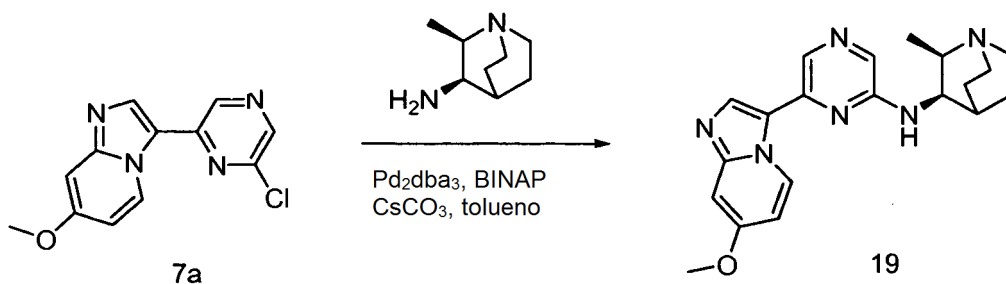
Preparación del Compuesto 271c: (3R)-3-[[6-(6-metoxi-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)pirazin-2-il]amino]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

- Una mezcla de **17b** (150 mg, 0,35 mmol), Pd₂(dba)₃ (13 mg, 0,014 mmol), Bippyphos (9 mg, 0,0175 mmol) y Cs₂CO₃ (342 mg, 1,05 mmol) en MeOH anhidro (3 ml) se calentó a 100 °C en radiación de microondas durante 1 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa, lo que dio el compuesto del título **17c** en forma de un sólido de color amarillo claro (50 mg, 33,7%).
- 35

- A una solución agitada de **17c** (50 mg, 0,12 mmol) en CH₂Cl₂ seco (5 ml) se le añadió gota a gota TFA (0,3 ml) a 0 °C en una atmósfera de N₂. Después de la adición, la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en agua (40 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml). La fase acuosa se basificó a pH = 10 con K₂CO₃ y se extrajo con CHCl₃/MeOH (proporción 1:10, 30 ml x 3). Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío, lo que dio el compuesto del título **17** en forma de un sólido de color amarillo (25 mg, 65,8%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,536-1,495 (m, 1H), 1,703 (m, 2H), 1,796 (m, 1H), 2,786-2,706 (m, 3H), 3,101-3,066 (m, 1H), 3,935 (s, 3H), 3,950 (m, 1H), 5,486-5,471 (a, 1H), 7,229 (s, 1H), 7,798 (s, 1H), 7,972 (s, 1H), 8,376 (s, 1H), 8,634 (s, 1H), .
- 40

Ejemplo 19 (Procedimiento A): (2R,3R)-N-[6-(7-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirazin-2-il]-2-metil-1-azabicyclo[2,2,2]octan-3-amina

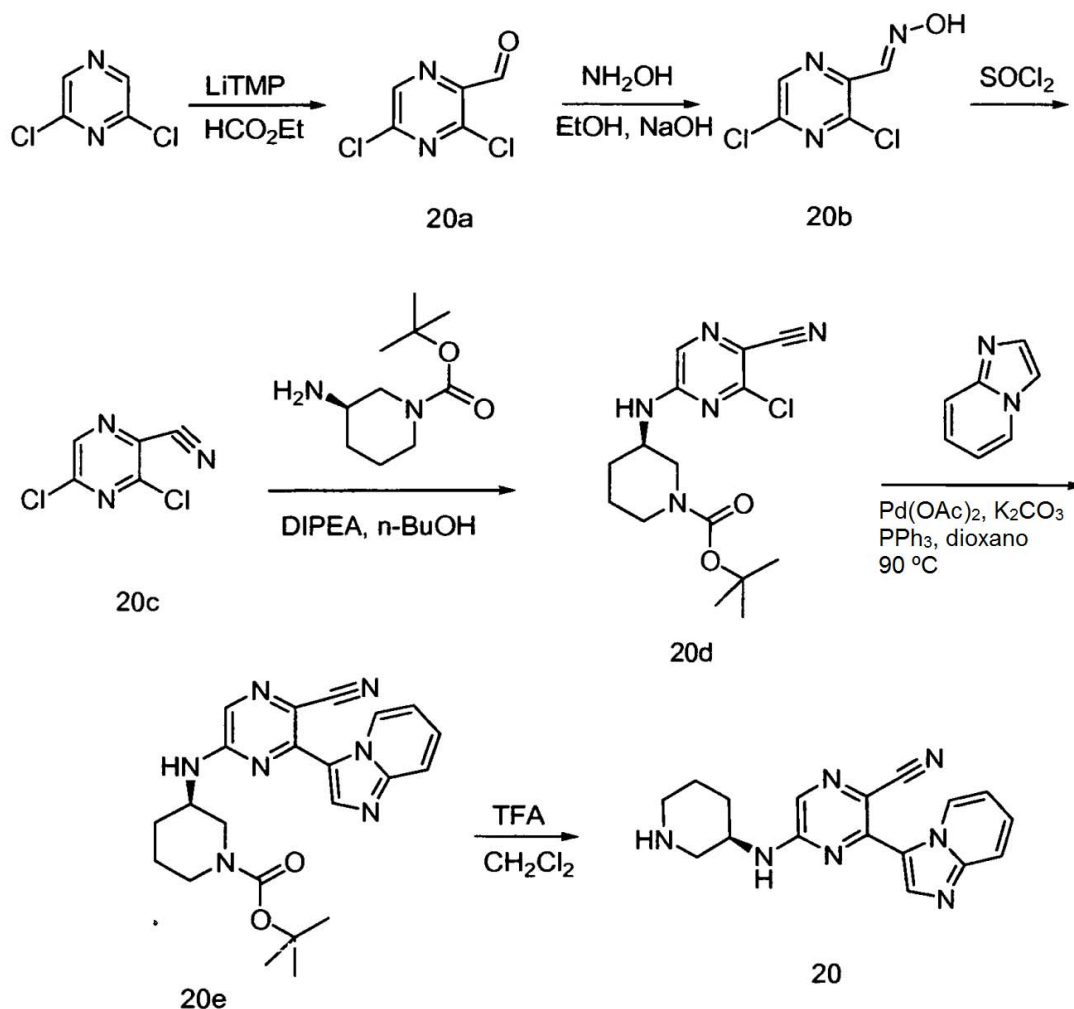
45



En un tubo cerrado herméticamente se añadió **7a** (50 mg, 019 mmol), (2R,3R)-2-metil-1-azabicyclo[2,2,2]octan-3-

amina (49 mg, 0,23 mmol), Cs₂CO₃ (313 mg, 0,96 mmol), Pd₂(dba)₃ (11 mg, 0,012 mmol), BINAP (12 mg, 0,019 mmol) y tolueno (2 ml). La solución de color pardo se colocó en un baño de aceite a 120 °C y se calentó durante 16 h. La reacción en bruto se concentró y se purificó por HPLC prep., lo que dio el compuesto del título **19** en forma de un sólido de color castaño (12 mg, 17%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,05 (d, J = 7,07 Hz, 3H) 1,25 - 1,35 (m, 1H), 1,62 - 1,70 (m, 2H) 1,79 - 1,90 (m, 2H) 2,54 - 2,63 (m, 1H), 2,74 - 2,86 (m, 1H), 2,96-3,04 (m, 1H), 3,20 - 3,25 (m, 1H), 3,88 (s, 3H) 4,07 - 4,16 (m, 1H), 6,84 (dd, J = 7,58, 2,27 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 1,77 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,08 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 9,56 (d, J = 7,58 Hz, 1H), .

Ejemplo 20 (Procedimiento B): 3-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-5-[(3R)-piperidin-3-ilamino]pirazin-2-carbonitrilo



Preparación del Compuesto 20a: 3,5-dicloropirazin-2-carbaldehído

A THF (100 ml) se le añadió n-BuLi (4 ml, 10 mmol) a -30 °C en una atmósfera de N₂, se le añadió 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (1,26 ml, 10,2 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Después, se añadió gota a gota una solución de 2,6-dicloropirazina (1,3 g, 8,3 mmol) en THF (20 ml) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1,5 h. Se añadió formiato de etilo (1 ml, 12 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 2 h más. La reacción se interrumpió con NH₄Cl saturado (20 ml), se calentó a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (150 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna (PE: EA de 30:1 a 5:1), lo que dio el compuesto del título **20a** en forma de un aceite (0,8 g, 54%).

Preparación del Compuesto 20b: (E)-1-(3,5-dicloropirazin-2-il)-N-hidroximetanimina

A una solución de **20a** (4,2 g, 23,7 mmol) en EtOH (100 ml) se le añadió NH₂OH·HCl (1,88 g, 27 mmol) y NaOH acuoso (16 ml, 3 M). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró para retirar EtOH. Después, el sólido se recogió por filtración, se lavó con acetato de etilo (15 ml) y se secó al vacío, lo que dio el compuesto del título **20b** en forma de un sólido de color amarillo (1,6 g, 35%).

Preparación del Compuesto 20c: 3,5-dicloropirazin-2-carbonitrilo

La solución de **20b** (0,8 g, 4,1 mmol) en SOCl_2 (20 ml) se agitó a 80 °C durante 2 h. Después, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró a sequedad. Lo cual dio el compuesto del título **20c** en forma de un sólido de color amarillo claro (0,4 g, 56%).

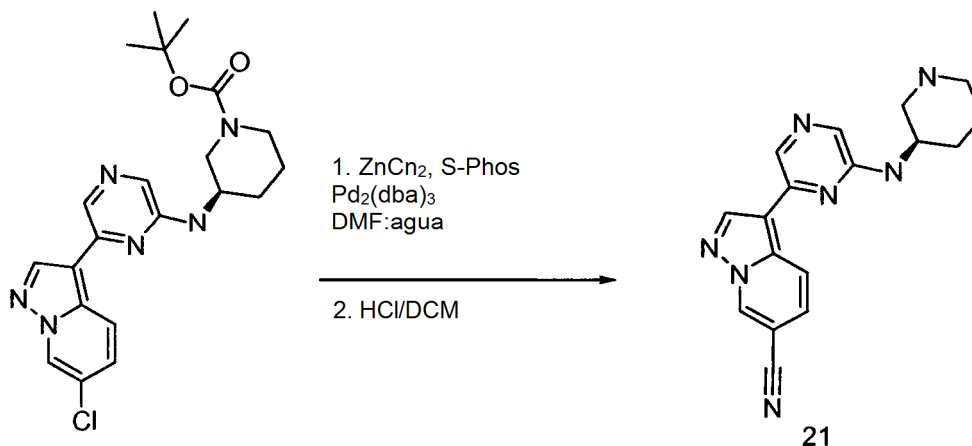
5 Preparación del Compuesto 20d: (3R)-3-[(6-cloro-5-cianopirazin-2-il)amino]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

A una solución de **20c** (0,6 g, 3,46 mmol) y (3R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,41 g, 2 mmol) en *n*-BuOH (20 ml) se le añadió DIPEA (1,2 ml, 6,9 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 5 h. La mezcla se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna (CH₂Cl₂:CH₃OH de 500:1 a 100:1), lo que dio el compuesto del título **20d** en forma de un sólido de color amarillo (0,7 g, 60%). RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,37 (s, 9H), 1,56 (m, 1H), 1,70 (m, 2H), 1,86 (s, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,57 (s, 1H), 3,96 (s, 1H), 5,78 (a, 1H), 7,76 (s, 1H), .

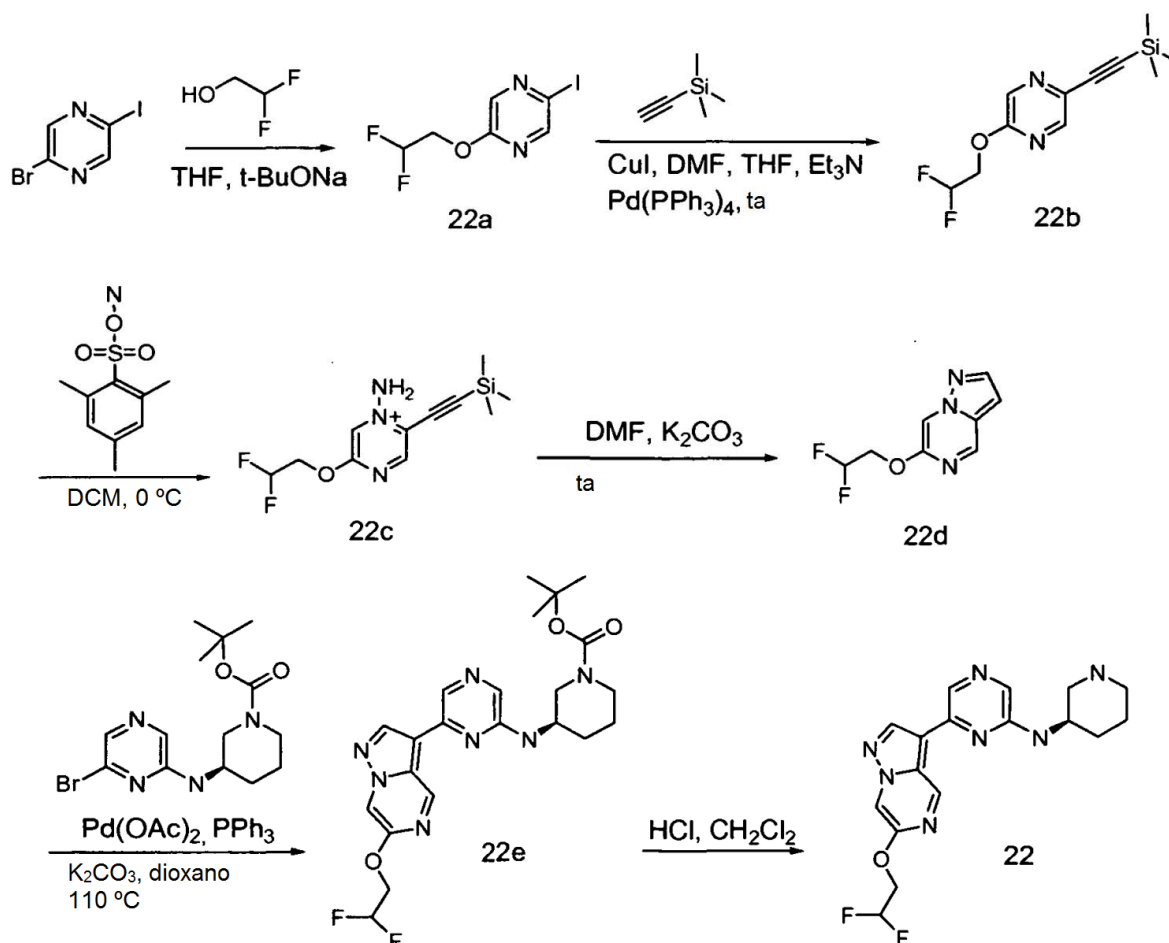
Preparación del Compuesto 20e: (3R)-3-[[5-ciano-6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirazin-2-il]amino]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

15 La mezcla de **20d** (0,3 g, 0,89 mmol), imidazo[1,2-a]piridina (0,115 g, 0,98 mmol), PPh₃ (0,024 g, 0,089 mmol), K₂CO₃ (0,43 g, 3,1 mmol) y Pd(OAc)₂ (0,03 g, 0,13 mmol) en dioxano (35 ml) se agitó a 90 °C en una atmósfera de N₂ durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna (CH₂Cl₂:CH₃OH de 200:1 a 50:1), lo que dio el compuesto del título **20e** en forma de un sólido de color amarillo (0,28 g, 75%).

20 A una solución de **20e** (0,3 g, 0,7 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió TFA (2 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla se concentró a sequedad. El residuo se purificó por HPLC prep., lo que dio el compuesto del título **20** en forma de un sólido de color amarillo (sal HCOOH, 0,1 g, 45%). RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ ppm 1,68-1,57 (m, 2H), 1,89 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 2,86 (m, 2H), 3,11 (d, 2H), 4,16 (a, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,45 (s, 2H), 9,30 (s, 1H), .

25 Ejemplo 21 (Procedimiento A): 3-[6-[(3R)-piperidin-3-ilamino]pirazin-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-6-carbonitrilo

Una mezcla de éster *tert*-butílico del ácido (R)-3-[6-(6-cloro-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-pirazin-2-ilamino]-piperidin-1-carboxílico (129 mg, 0,3 mmol), cianuro de cinc (40 mg, 0,342 mmol), S-Phos (11,1 mg, 0,027 mmol) y Pd₂(dba)₃ (11 mg, 0,012 mmol) en DMF-agua (1,36 ml, 99:1 de DMF:agua) se desgasificó durante 5 min y después se cargó de nuevo con nitrógeno. Después, la mezcla de reacción se calentó a 150 °C en un reactor de microondas durante 30 min. La mezcla de reacción en bruto se diluyó con NaOH 2 N (1 ml) y acetato de etilo (10 ml). La fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (10 ml), las fases combinadas de acetato de etilo se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato sódico y se concentraron al vacío hasta un aceite. El aceite en bruto se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo al 0-100% en heptano), lo que dio éster *tert*-butílico del ácido (R)-3-[6-(6-ciano-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-pirazin-2-ilamino]-piperidin-1-carboxílico en forma de un aceite de color verdoso (70 mg). Se disolvió éster *tert*-butílico del ácido (R)-3-[6-(6-ciano-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-pirazin-2-ilamino]-piperidin-1-carboxílico (70 mg, 0,167 mmol) en DCM anhidro (2 ml), y después se añadió HCl 4 N en dioxano (0,417 ml, 10 equiv.). La mezcla resultante se tapó y se agitó a 23 °C. Después de 4 h la mezcla de reacción se concentró, lo que dio el compuesto del título **21** en forma de un sólido de color amarillo claro (64 mg). RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,54 - 1,68 (m, 1H), 1,79-2,01 (m, 2H) 2,01 - 2,16 (m, 1H), 2,78-3,05 (m, 2H) 3,19 - 3,30 (m, 1H), 3,44 (ninguno, 1H), 4,27 (s a, 1H), 7,68 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,54 (d, J = 9,35 Hz, 1H), 8,98 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), ; CLEM M+1 320,2.

Ejemplo 22 (Procedimiento E): 6-[6-(2,2-Difluoroetoxi)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-N-[(3R)-pipendin-3-il]pirazin-2-amina**Preparación del Compuesto 22a: 2-(2,2-difluoroetoxi)-5-yodopirazina**

- 5 A una solución de 2,2-difluoroetanol (0,74 g, 8,7 mmol) en THF (50 ml) a temperatura ambiente se le añadió butóxido sódico (1,13 g, 11,4 mmol) y se agitó durante 15 min. La mezcla de reacción se enfrió a $0\text{ }^\circ\text{C}$ y se añadió lentamente una solución de 2-bromo-5-yodopirazina (2,5 g, 8,7 mmol) en THF (50 ml) durante 5 min. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NH_4Cl sat. La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró, lo que dio el compuesto del título **22a** (2,3 g, 90%).
- 10

Preparación del Compuesto 22b: 2-(2,2-difluoroetoxi)-5-[(trimetilsilil)etnil]pirazina

- 15 A una solución de **22a** (2,3 g, 8,04 mmol), (trimetilsilil)acetileno (1,4 ml, 9,65 mmol) y yoduro de cobre (0,15 g, 0,8 mmol) en una mezcla de THF (25 ml), DMF (25 ml) y trietilamina (10 ml) se le añadió $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0,28 g, 0,24 mmol) a temperatura ambiente. Después de 30 min, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-15%/Heptano), lo que dio el compuesto del título **22b** (2,2 g, 98%); CLEM: $\text{M}+1$ 257.

Preparación del Compuesto 22c: 1-amino-5-(2,2-difluoroetoxi)-2-[(trimetilsilil)etnil]pirazin-1-ilo

- 20 A una solución de **22b** (2,2 g, 6,9 mmol) en diclorometano (10 ml) a $0\text{ }^\circ\text{C}$ se le añadió 2-((aminoxi)sulfonyl)-1,3,5-trimetilbenceno (1,77 g, 8,24 mmol). La mezcla de reacción se agitó a $0\text{ }^\circ\text{C}$ y se calentó gradualmente a temperatura ambiente. Después de 3 h, la solución se concentró, lo que dio el compuesto del título **22c**. CLEM: $\text{M}+1$ 272,

Preparación de 22d: 6-(2,2-difluoroetoxi)pirazolo[1,5-a]pirazina

- 25 Una mezcla de **22c** (1,9 g, 5,6 mmol) y carbonato potásico (1,55 g, 11,2 mmol) en DMF (80 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía

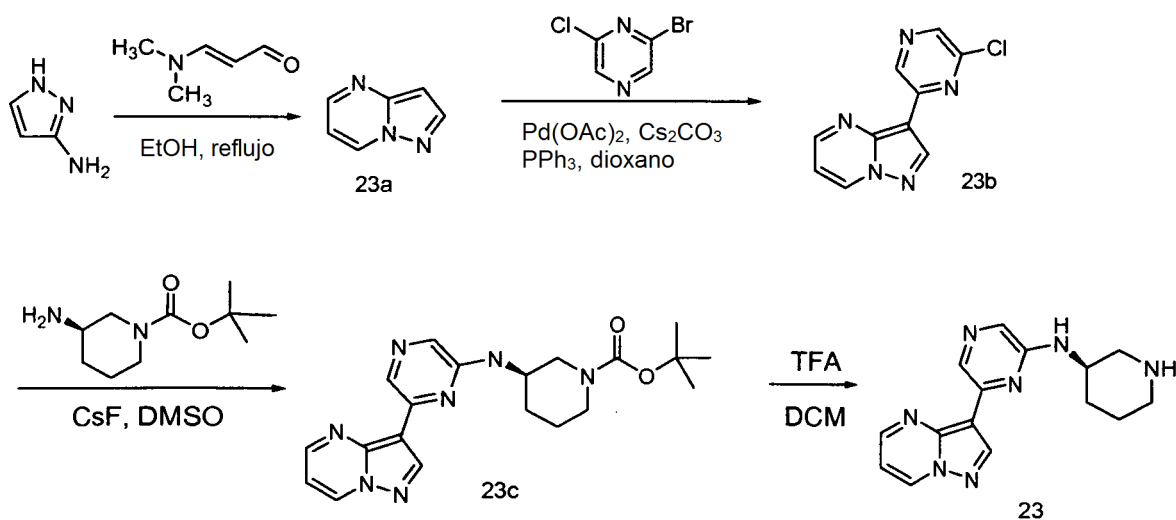
ultrarrápida (EtOAc al 0-30%/Heptano) sobre gel de sílice, lo que dio el compuesto del título **22d** (0,29 g, 26%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4,57 (td, J = 14,91, 3,54 Hz, 2H), 6,42 (m, 1H), 6,98 (d, J = 1,52 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,01 (d, J = 1,01 Hz, 1H); CLEM: M+1 200.

Preparación del Compuesto 22e: (3R)-3-[(6-{6-(2,2-difluoroeto)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il}pirazin-2-il)amino]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Una mezcla de **22d** (135 mg, 0,68 mmol), (3R)-3-[(6-bromopirazin-2-il)amino]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (243 mg, 0,68 mmol), carbonato potásico (188 mg, 1,36 mmol), trifenilfosfina (18,4 mg, 0,068 mmol) y acetato de paladio (7,9 mg, 0,034 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (1,5 ml, 0,5 M) se calentó a 110 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-100%/Heptano) sobre gel de sílice, lo que dio el compuesto del título **22e**. CLEM: M+1 476.

A una solución de **22e** (50 mg) en diclorometano (2 ml) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Se añadió agua y se lavó con acetato de etilo. La fase acuosa se concentró y el producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa, lo que dio el compuesto del título **22**. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,71 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,98 (m, 2H), 3,57 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 4,65 (td, J = 13,89, 4,04 Hz, 3H), 6,28 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 9,61 (s, 1H); CLEM M + 1 376.

Ejemplo 23 (Procedimiento A): N-[(3R)-piperidin-3-il]-6-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilpirazin-2-amina



Preparación del Compuesto 23a: pirazolo[1,5-a]pirimidina

Una mezcla de 1H-pirazol-3-ilamina (32 g, 0,386 mol) y (E)-3-dimetilamino-propenal (38,2 g, 0,386 mol) en EtOH (500 ml) se calentó a reflujo durante 6 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc = 10:1~2:1), lo que dio el compuesto del título **23a** en forma de un sólido de color blanco (30 g, 65%).

Preparación del Compuesto 23b: 3-(6-Cloro-pirazin-2-il)-pirazolo[1,5-a]pirimidina

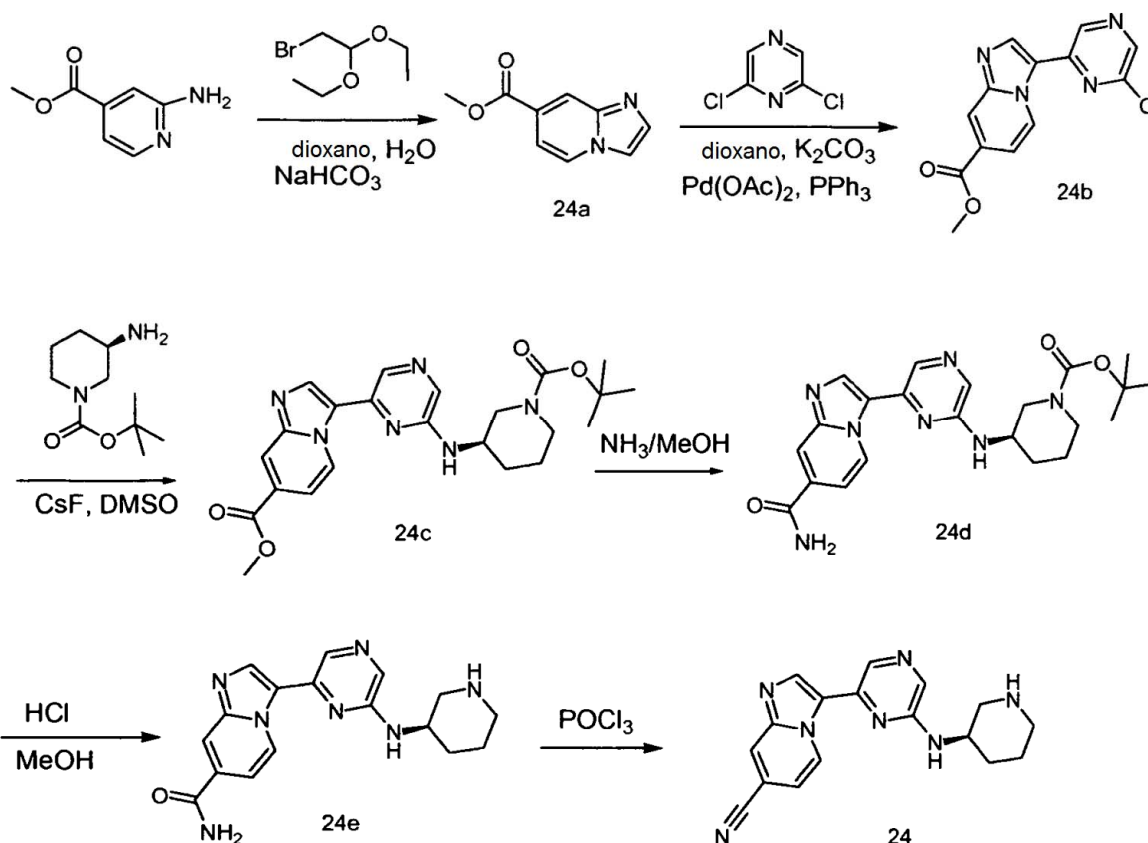
A una solución agitada de **23a** (30 g, 0,252 mol), 2-bromo-6-cloro-pirazina (58,5 g, 0,302 mol) y PPh₃ (6,6 g, 0,0252 mol) en dioxano (300 ml) se le añadió Cs₂CO₃ (82,1 g, 0,252 mol) y Pd(OAc)₂ (11,3 g, 0,0504 mol). La mezcla se purgó con N₂ x 3 y se agitó a reflujo durante 3 días. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa, lo que dio el compuesto del título **23b** en forma de un sólido de color amarillo (3,01 g, 5%).

Preparación del Compuesto 23c: Éster *tert*-butílico del ácido (R)-3-(6-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il-pirazin-2-ilamino)-piperidin-1-carboxílico

Una mezcla de **23b** (300 mg, 1,3 mmol), éster *tert*-butílico del ácido (R)-3-amino-piperidin-1-carboxílico (310 mg, 1,3 mmol) y CsF (235,4 mg, 1,55 mmol) en DMSO anhidro (10 ml) se calentó a 80 °C en una atmósfera de N₂ y se agitó durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (15 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc = 3:1~1:1), lo que dio el compuesto del título **23c** en forma de un sólido de color amarillo (150 mg, 29%).

A una solución agitada de **23c** (150 mg, 0,379 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió gota a gota TFA (0,3 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró. El residuo resultante se disolvió en agua (10 ml) y se extrajo con Et₂O (5 ml x 3). Después, la fase acuosa se basificó a pH ~10 con Na₂CO₃ 10 N y se extrajo con CHCl₃/IPA (3:1) (10 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa, lo que dio el compuesto del título **23** en forma de un sólido de color amarillo (sal HCOOH, 23 mg, 21%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ ppm 1,623-1,509 (m, 2H), 1,784-1,773 (m, 1H), 1,996-1,986 (m, 1H), 2,094-2,062 (m, 1H), 3,011-2,981 (m, 4H), 4,018 (m, 1H), 7,025-7,108 (d, 1H), 7,196-7,168 (m, 1H), 7,789 (s, 1H), 8,709 (s, 1H), 8,758-8,748 (m, 1H), 8,808 (s, 1H), 9,242-9,220 (m, 1H), .

Ejemplo 24 (Procedimiento F): 3-{6-[(3R)-piperidin-3-ilamino]pirazin-2-il}imidazo[1,2-a]piridin-7-carbonitrilo



Preparación del Compuesto 24a: éster metílico del ácido imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxílico

A una solución de 2-Bromo-1,1-dietoxi-etano (18,62 g, 0,095 mol) en H₂O (80 ml) se le añadió HBr ac. (2 ml). La mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 1,5 h y después se enfrió a 40 °C. Después, una solución de 2- éster metílico del ácido amino-isonicotínico (9,61 g, 0,063 mol) y NaHCO₃ (6,615 g, 0,0788 mol) en CH₃OH/H₂O (3:1 400 ml) se añadió gota a gota a la mezcla anterior. La mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 18 h. La mezcla se concentró y se enfrió a temperatura ambiente, y el sólido se recogió por filtración y se secó al vacío, lo que dio el compuesto del título **24a** en forma de un sólido de color amarillo (9,5 g, 85,7%).

Preparación del Compuesto 24b: Éster metílico del ácido 3-(6-cloro-pirazin-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxílico

A una solución de **24a** (2,6 g, 14,8 mmol) y 2,6-dicloro-pirazina (2,2 g, 14,8 mmol) en dioxano (60 ml) se le añadió K₂CO₃ (2,04 g, 14,8 mmol) y PPh₃ (0,388 g, 1,48 mmol). La mezcla se desgasificó en una atmósfera de N₂ x 3. Después, se añadió Pd(OAc)₂ (0,26 g), después, la mezcla resultante se desgasificó de nuevo y se dejó a reflujo durante una noche. La mezcla se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna, lo que dio el compuesto del título **24b** en forma de un sólido de color amarillo (1,9 g, 44,2%).

Preparación del Compuesto 24c: 3-(6-[(3R)-1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-3-il]amino}pirazin-2-il}imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxilato de metilo

A una solución de **24b** (0,814 g, 2,82 mmol) y (3R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,57 g, 2,82 mmol)

en DMSO (10 ml) se le añadió CsF (0,43 g, 2,82 mmol). La mezcla resultante se calentó a 80-100 °C durante una noche. Se añadió H₂O (50 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó sobre Al₂O₃, lo que dio el compuesto del título **24c** en forma de un sólido de color amarillo (0,56 g, 43,8%).

5 Preparación del Compuesto 24d: (3R)-3-[[6-(7-carbamoilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirazin-2-il]amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

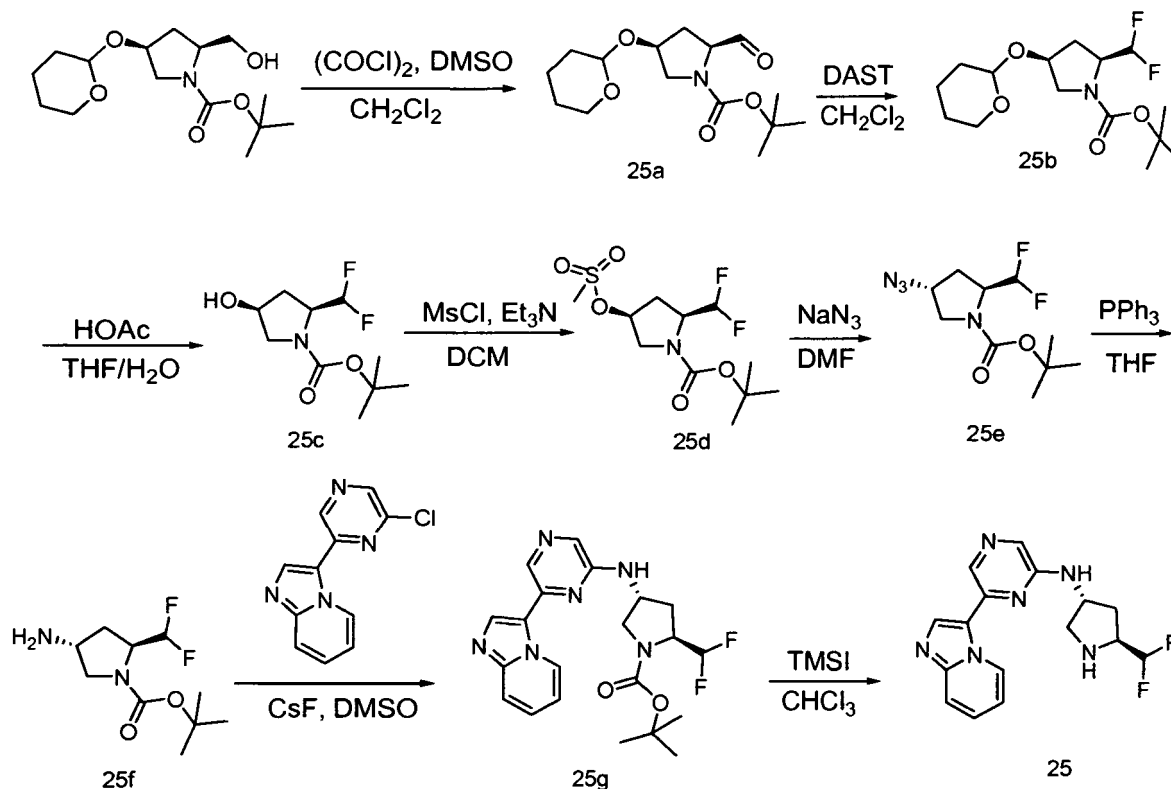
Se disolvió **24c** (0,56 g, 1,2 mmol) en una solución saturada de NH₃ en CH₃OH (60 ml), y la mezcla se calentó a 80-100 °C durante 24 h. Después, la mezcla se concentró, lo que dio el compuesto del título **24d**.

10 Preparación del Compuesto 24e: 3-{6-[(3R)-piperidin-3-ilamino]pirazin-2-il}imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxamida

24d en bruto (0,56 g), se disolvió en una solución de HCl 4 N/CH₃OH (5 ml), y la mezcla se agitó a ta durante una noche. Después, se añadió Na₂CO₃ ac. (5 ml) a la mezcla, las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (50 ml x 4), y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por prep. HPLC, lo que dio el compuesto del título **24e** en forma de un sólido de color blanco (78 mg, 18,7% en dos etapas). RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,801-1,727 (m, 1H), 1,975-1,860 (m, 1H), 2,162-2,2,113 (m, 1H), 2,277-2,245 (m, 1H), 3,105-3,040 (m, 2H), 3,350-3,326 (m, 1H), 3,606-3,576 (d, 3H), 4,327-4,281 (m, 1H), 7,601-7,579 (m, 1H), 7,882 (s, 1H), 8,224 (s, 1H), 8,365-8,355 (d, 2H), 8,508 (s, 1H), 9,67 (d, 1H), .

Una suspensión de **24e** (0,223 g, 0,51 mmol) en POCl₃ (5 ml) se calentó a reflujo durante 6 h. La mezcla se enfrió y se concentró para retirar POCl₃. La mezcla resultante se ajustó a pH = 8 con NaOH ac. 1 N. La mezcla resultante se liofilizó y se purificó por HPLC prep., lo que dio el compuesto del título **24** (77 mg, rendimiento del 48,1%). RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ ppm 1,560-1,552 (m, 1H), 1,775-1,760 (m, 1H), 1,962-1,913 (m, 1H), 2,177-2,145 (m, 1H), 2,875-2,740 (m, 2H), 3,350-3,326 (m, 1H), 3,406-3,386 (m, 1H), 4,127-4,081 (m, 1H), 7,375-7,354 (m, 1H), 7,882 (s, 1H), 8,331 (s, 1H), 8,409 (d, 2H), 8,733 (s, 1H), 9,816-9,693 (d, 1H), .

25 Ejemplo 25 (Procedimiento A): N-[(3R,5S)-5-(difluorometil)pirrolidin-3-il]-6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirazin-2-amina



Preparación del Compuesto 25a: (2S,4S)-2-formil-4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de dicloruro de oxalilo (19,0 g, 0,15 mol) en diclorometano seco (180 ml) se le añadió gota a gota una solución de DMSO seco (22,0 g, 0,30 mol) en diclorometano seco (60 ml) a -70 °C en una atmósfera de gas nitrógeno. Después de agitar la mezcla a esta temperatura durante 30 min, se añadió una solución de (2S,4S)-2-(hidroximetil)-4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (30,0 g, 0,1 mol) en diclorometano seco (120 ml). La mezcla se agitó durante at -70 °C durante 1,5 h y después se añadió Et₃N seco (60 ml). La agitación se mantuvo a -70 °C durante aproximadamente 1,5 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (50 ml) a -70 °C y después se dejó calentar a temperatura ambiente. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (200 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con ácido cítrico acuoso al 5% (400 ml x 3), Na₂CO₃ acuoso al 5% (400 ml x 3) y salmuera (400 ml x 3) en secuencia, se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron al vacío, lo que dio el compuesto del título **25a** en forma de un líquido de color pardo (29,0 g, 97%).

Preparación del Compuesto 25b: (2S,4S)-2-(difluorometil)-4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de **25a** (30,0 g, 0,099 mol) en diclorometano seco (450 ml) se le añadió gota a gota DAST (27,69, 2 ml, 0,21 mol) a -63 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con Na₂CO₃ acuoso al 5% (500 ml) a 0 °C. Las fases de diclorometano se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (150 ml x 3). Las fases de diclorometano combinadas se lavaron con salmuera (300 ml x 3), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc 20:1), lo que dio el compuesto del título **25b** en forma de un aceite de color amarillo (6,0 g, 19%).

Preparación del Compuesto 25c: (2S,4S)-2-(difluorometil)-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Una solución de **25b** (3,0 g, 0,0093 mol) en HOAc/THF/H₂O (1:1:1, 150 ml) se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se basificó con NaHCO₃ sólido a pH ~ 8 y después se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml x 3), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc 4:1), lo que dio el compuesto del título **25c** en forma de un sólido de color blanco (1,0 g, 45%).

Preparación del Compuesto 25d: (2S,4S)-2-(difluorometil)-4-[(metilsulfonil)oxi]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de **25c** (1,5 g, 0,006 mol) y Et₃N (1,6 g, 0,016 mol) en DCM seco (6 ml) se le añadió gota a gota MsCl (1,5 g, 0,015 mol) a 0 °C en una atmósfera de gas N₂. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con ácido cítrico acuoso al 5% (50 ml x 2), Na₂CO₃ acuoso al 5% (50 ml x 2) y salmuera (50 ml x 2) en secuencia. Después, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío, lo que dio el compuesto del título **25d** en forma de un aceite de color pardo (1,8 g, 90%).

Preparación del Compuesto 25e: (2S,4R)-4-azido-2-(difluorometil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Una solución de **25d** (1,8 g, 0,0057 mol) y NaN₃ (0,6 g, 0,0086 mol) en DMF (60 ml) se agitó a 70 °C en una atmósfera de gas de N₂ durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en NaHCO₃ acuoso al 10% (200 ml). La mezcla se extrajo con metil t-butil éter (100 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml x 3), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío, lo que dio el compuesto del título **25e** en forma de un aceite de color naranja (1,5 g, 95%).

Preparación del Compuesto 25f: (2S,4R)-4-amino-2-(difluorometil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Una solución de **25e** (1,5 g, 0,0057 mol) y PPh₃ (3,0 g, 0,0114 mol) en THF (50 ml) y agua (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar un residuo, que se disolvió en EtOAc (50 ml). La fase de EtOAc se acidificó con ácido cítrico acuoso al 5% a pH ~ 4. La fase acuosa separada se extrajo con EtOAc (50 ml x 3) y después se basificó con NaHCO₃ sólido a pH ~ 8. La fase acuosa basificada se extrajo con diclorometano (50 ml x 3). Las fases de diclorometano combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío, lo que dio el compuesto del título **25f** en forma de un aceite de color amarillo (1,0 g, 76%).

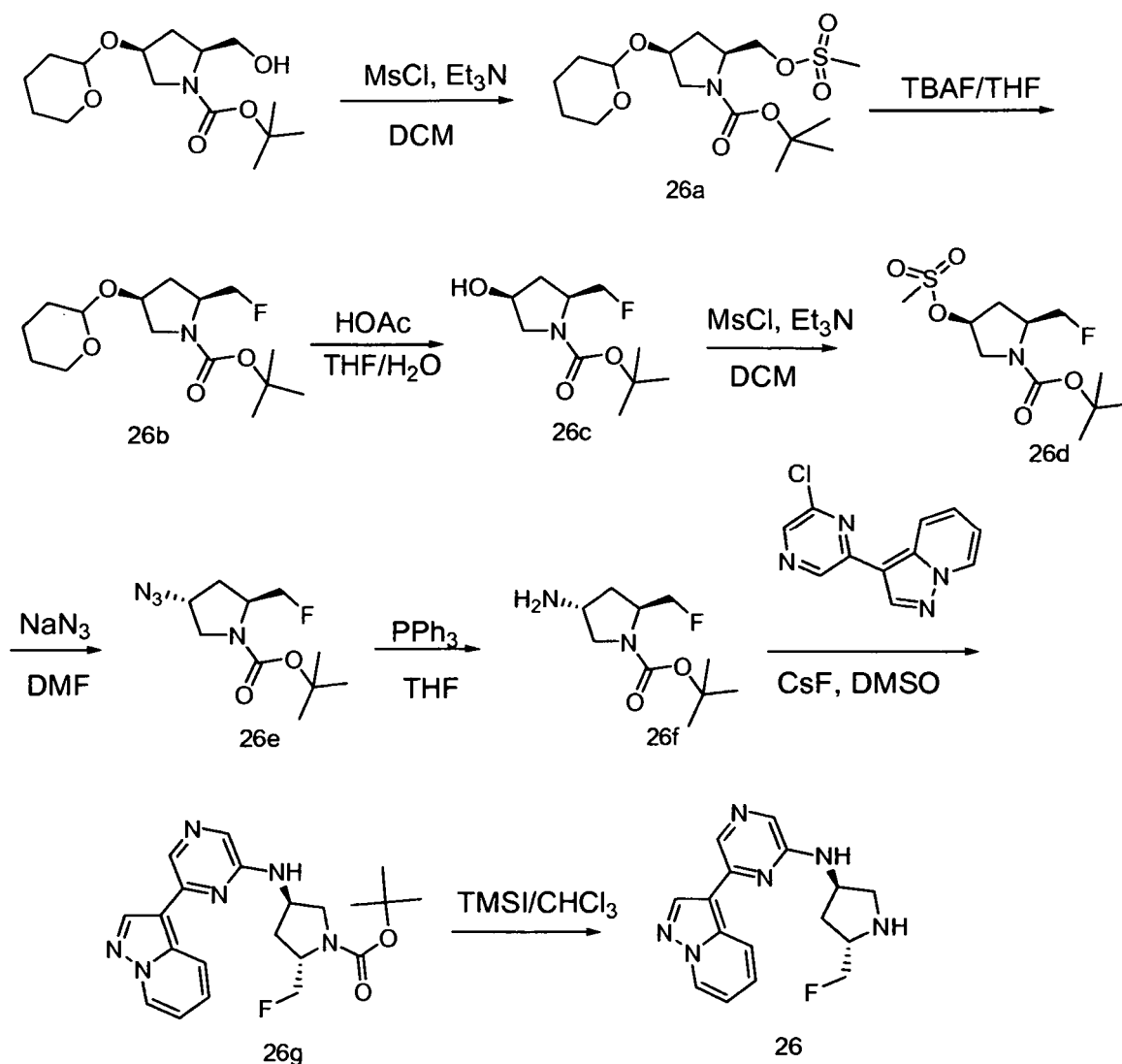
Preparación del Compuesto 25g: (2S,4R)-2-(difluorometil)-4-[[6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirazin- 2-il]amino]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Una mezcla de 3-(6-cloropirazin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina (0,15 g, 0,65 mmol), **25f** (0,2 g, 0,85 mmol) y CsF (0,13 g, 0,85 mmol) en DMSO seco (1,3 ml) se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se vertió en agua (50 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml x 3), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El

residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc 1:1), lo que dio el compuesto del título **25g** en forma de un sólido de color amarillo (0,11 g, 39%).

A una solución de **25g** (0,11 g, 0,26 mmol) en CHCl_3 (3,0 ml) se le añadió gota a gota TMSI (0,1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se acidificó con HCl ac. 1 N a pH ~3 y se diluyó con agua (10 ml). La fase acuosa separada se extrajo con EtOAc (1:2, 30 ml x 3). La fase acuosa se liofilizó para dar un residuo, que se purificó por HPLC preparativa, lo que dio el compuesto del título **25** en forma de un jarabe amarillo (16,1 mg, 19%). RMN ^1H (400 MHz, MeOD): δ ppm 2,10-2,01 (m, 1H), 2,31-2,23 (m, 1H), 3,10-3,02 (m, 1H), 3,23-3,21 (m, 1H), 3,79-3,62 (m, 1H), 4,58-4,50 (m, 1H), 5,96-5,644 (m, 1H), 7,12-7,07 (t, 1H), 7,50-7,45 (t, 1H), 7,69-7,67 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 9,87-9,85 (d, 1H), .

Ejemplo 26 (Procedimiento A): N-[(3R,5S)-5-(fluorometil)pirrolidin-3-il]-6-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirazin- 2-amina



Preparación del Compuesto 26a: Éster *tert*-butílico del ácido (2S,4S)-2-metanosulfoniloximetil-4-(tetrahidropiran-2-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico

A una solución de éster *tert*-butílico del ácido (2S,4S)-2-hidroximetil-4-(tetrahidropiran-2-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico (20,0 g, 0,066 mol) y Et_3N (13,42 g, 0,133 mol) en DCM seco (50 ml) se le añadió gota a gota MsCl (11,4 g, 0,10 mol) a 0 °C en una atmósfera de gas N_2 . Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (300 ml) y después se lavó con ácido cítrico acuoso al 5% (200 ml x 3), Na_2CO_3 acuoso al 5% (200 ml x 3) y salmuera (200 ml x 3) en secuencia. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío, lo que dio el compuesto del título **26a** en forma de un sólido de color blanco (21,0 g, 50%).

Preparación del Compuesto 26b: Éster *terc*-butílico del ácido (2S,4S)-2-fluorometil-4-(tetrahidropiran-2-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico

- Una solución de **26a** (21,0 g, 0,060 mol) en TBAF/THF (1,0 M, 200 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc (300 ml). La fase orgánica se lavó con agua (100 ml x 3), ácido cítrico acuoso al 5% (100 ml x 3), Na₂CO₃ acuoso al 5% (100 ml x 3) y salmuera (100 ml x 3) en secuencia, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc 10:1), lo que dio el compuesto del título **26b** en forma de un aceite de color amarillo (10,0 g, 55%).

Preparación del Compuesto 26c: Éster *terc*-butílico del ácido (2S,4S)-2-fluorometil-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico

- Una solución de **26b** (10,0 g, 0,033 mol) en HOAc/THF/H₂O (1:1:1, 300 ml) se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se basificó con NaHCO₃ sólido a pH ~8 y después se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml x 3), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cristalización en éter de petróleo (15 ml), lo que dio el compuesto del título **26c** en forma de un sólido de color blanquecino (5,0 g, 69%).

Preparación del Compuesto 26d: Éster *terc*-butílico del ácido (2S,4S)-2-fluorometil-4-metanosulfoniloxi-pirrolidin-1-carboxílico

- A una solución de **26c** (1,33 g, 0,006 mol) y Et₃N (1,5 g, 0,015 mol) en DCM seco (6 ml) se le añadió gota a gota MsCl (1,3 g, 0,012 mol) a 0 °C en una atmósfera de gas N₂. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con ácido cítrico acuoso al 5% (50 ml x 3), Na₂CO₃ acuoso al 5% (50 ml x 3) y salmuera (50 ml x 3) en secuencia. Después, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío, lo que dio el compuesto del título **26d** en forma de un aceite de color naranja (1,8 g, 94%).

Preparación del Compuesto 26e: Éster *terc*-butílico del ácido (2S,4R)-4-azido-2-fluorometil-pirrolidin-1-carboxílico

- Una solución de **26d** (1,8 g, 0,006 mol) y NaN₃ (0,6 g, 0,009 mol) en DMF (6 ml) se agitó a 80 °C en una atmósfera de gas N₂ durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en NaHCO₃ acuoso al 10% (200 ml). La mezcla se extrajo con metil *t*-butil éter (100 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml x 3), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío, lo que dio el compuesto del título **26e** en forma de un aceite de color naranja (1,5 g, 95%).

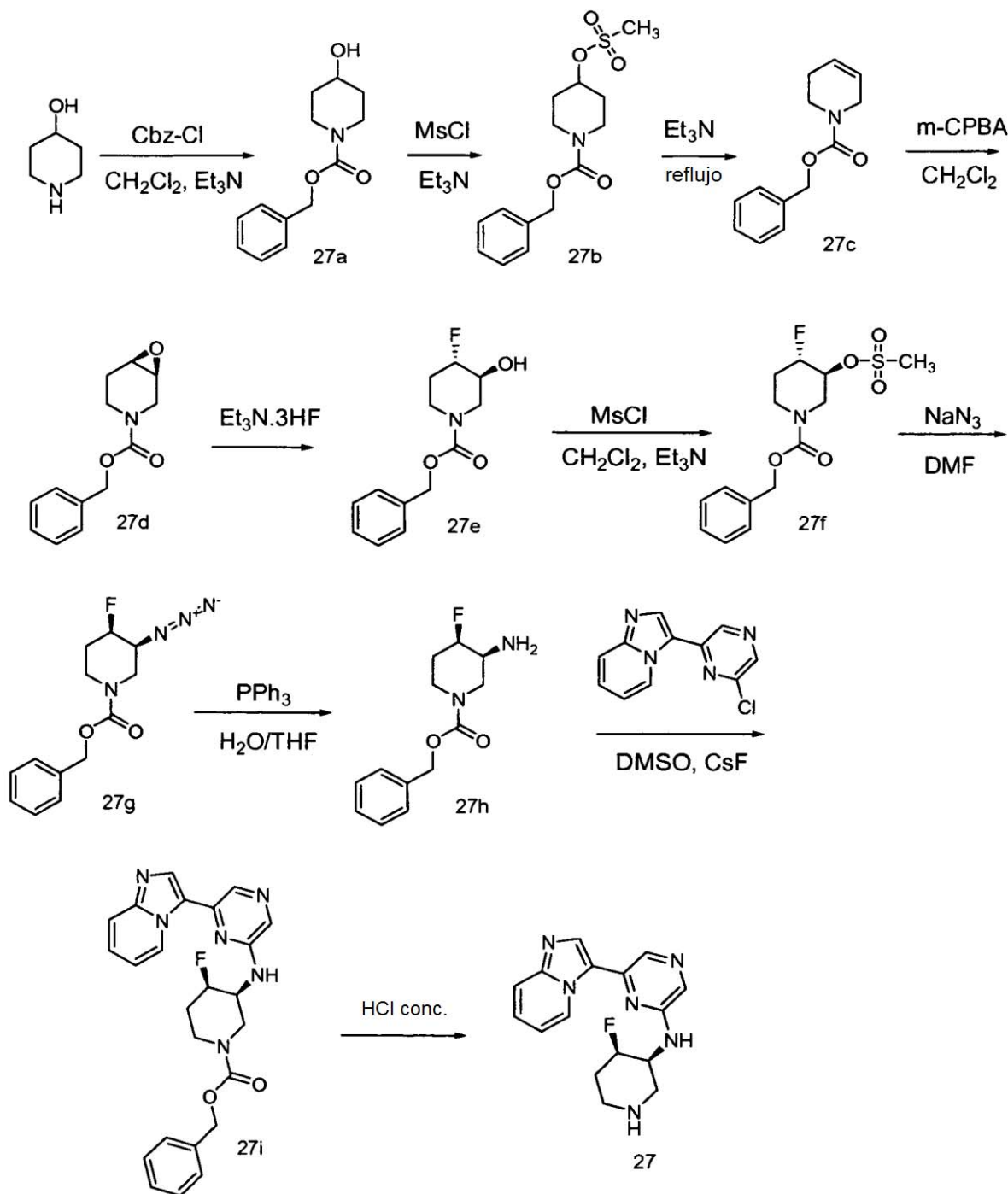
Preparación del Compuesto 26f: Éster *terc*-butílico del ácido (2S,4R)-4-amino-2-fluorometil-pirrolidin-1-carboxílico

- Una solución de **26e** (1,5 g, 0,006 mol) y PPh₃ (3,2 g, 0,012 mol) en THF (50 ml) y agua (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar un residuo, que se disolvió en EtOAc (100 ml). La fase de EtOAc se acidificó con ácido cítrico acuoso al 10% a pH ~4. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml x 3) y después se basificó con NaHCO₃ sólido a pH ~8. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (100 ml x 3). Las fases de diclorometano combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío, lo que dio el compuesto del título **26f** en forma de un aceite de color amarillo (0,9 g, 67%).

Preparación del Compuesto 26g: (2S,4R)-2-(fluorometil)-4-[[6-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)pirazin-2-il]amino}pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

- Una mezcla de 3-(6-cloropirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina (0,15 g, 0,65 mmol), **26f** (0,21 g, 0,97 mmol) y CsF (0,15 g, 0,97 mmol) en DMSO seco (1,2 ml) se agitó a 80 °C en una atmósfera de gas N₂ durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se vertió en agua (50 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml x 3), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc 1:1), lo que dio el compuesto del título **26g** en forma de un sólido de color amarillo (0,200 g, 77%).

- A una solución de **26g** (0,16 g, 0,39 mmol) en CHCl₃ (3,0 ml) se le añadió gota a gota TMSI (0,093 g, 0,46 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró para dar un residuo, que se disolvió con agua (10 ml) y acidificó con HCl 1 N a pH ~3. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml x 3), después, la fase acuosa se basificó con Na₂CO₃ acuoso al 5% a pH ~9 y se extrajo con un disolvente mixto de CHCl₃ e IPA (3:1, 30 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml x 3), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron, lo que dio el compuesto del título **26** en forma de un sirope de color pardo (100 mg, 83%). RMN 1H (400 MHz, MeOD): δ ppm 2,12-1,98 (m, 2H), 3,06-2,98 (m, 1H), 3,41-3,35 (m, 1H), 3,80-3,62 (m, 1H), 4,60-4,41 (m, 3H), 7,03-6,98 (t, 1H), 7,42-7,37 (t, 1H), 7,66 (s, 1H), 8,16, (s, 1H), 8,60-8,52 (m, 3H).

Ejemplo 27 (Procedimiento A): *N*-[(3*S*,4*R*)-4-fluoropiperidin-3-il]-6-(imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)pirazin-2-amina**Preparación del Compuesto 27a: 4-Hidroxi-piperidin-1-carboxílico éster bencílico del ácido**

- 5 A una solución agitada de piperidin-4-ol (50 g, 0,495 mol) en THF (200 ml) se le añadió NaOH acuoso 2 M (1000 ml), y después se añadió gota a gota CbzCl (84,16 g, 0,495 mol) a la mezcla anterior a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 5 h, después se extrajo con EtOAc (300 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con ácido cítrico saturado (100 ml), NaHCO₃ saturado (50 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron, lo que dio el compuesto del título **27a** en forma de un aceite incoloro (123 g, >100%).

Preparación del Compuesto 27b: Éster bencílico del ácido 4-metanosulfoniloxi-piperidin-1-carboxílico

- 10 A una solución agitada de **27a** (90 g, 0,38 mol) en CH₂Cl₂ (1,2 l) se le añadió Et₃N (46,4 g, 0,459 mol), después se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (43,6 g, 0,459 mol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2,5 h, y

después la mezcla se lavó con agua (200 ml), NH₄Cl acuoso saturado (200 ml) y salmuera (200 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró, lo que dio el compuesto del título **27b** en forma de un aceite de color amarillo (105 g, 87,6%).

Preparación del Compuesto 27c: Éster bencílico del ácido 3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico

- 5 Una solución agitada de **27b** (210 g, 0,67 mol) en Et₃N (1500 ml) se calentó a reflujo durante 72 h. La mezcla se concentró, el residuo se disolvió con CH₂Cl₂ (1000 ml), se lavó con HCl ac. 1 mol/l (300 ml) y salmuera (200 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc = 200:1 a 50:1), lo que dio el compuesto del título **27c** en forma de un líquido de color amarillo (50 g, 35%).

Preparación del Compuesto 27d: Éster bencílico del ácido (1S,6R)-7-oxa-3-aza-biciclo[4,1,0]heptano-3-carboxílico

- 10 Se añadió en porciones m-CPBA (102,8 g, 0,52 mol) a una solución de **27c** (100 g, 0,46 mol) en CH₂Cl₂ anhidro (1,0 l) a -15 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a ta durante 6 h. La mezcla se lavó con Na₂SO₃ acuoso saturado (300 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (300 ml) y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (THF:éter de petróleo = 1:10), lo que dio el compuesto del título 27d en forma de un líquido amarillento (86 g, 80%).
- 15

Preparación del Compuesto 27e: Éster bencílico del ácido (3S,4S)-4-fluoro-3-hidroxi-piperidin-1-carboxílico

- Una mezcla de **27d** (20 g, 85,8 mmol) y Et₃N.3HF (13,8 g, 85,8 mmol) se calentó a 100 °C durante 3 h. Se añadió BF₃·éter al 20% (30 ml) a temperatura ambiente, después la mezcla se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (50 ml x 2). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (THF:éter de petróleo = 1:10), lo que dio el compuesto del título **27e** en forma de un aceite de color blanco (17 g, 79%).
- 20

Preparación del Compuesto 27f: Éster bencílico del ácido (3S,4S)-4-fluoro-3-metanosulfoniloxi-piperidin-1-carboxílico

- 25 A una solución agitada de **27e** (1,8 g, 0,0071 mol) y trietilamina (1,45 g, 0,0142 mol) en CH₂Cl₂ anhidro (20 ml) se le añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (1,22 g, 0,0107 mol) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2 h. Después de que se completara, la mezcla de reacción se lavó con cloruro de amonio saturado (30 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró, lo que dio el compuesto del título **27f** en forma de un aceite de color amarillo (2,1 g, 87%).

Preparación del Compuesto 27 g: Éster bencílico del ácido (3S,4R)-3-azido-4-fluoro-piperidin-1-carboxílico

- 30 Una mezcla de **27f** (2,1 g, 0,0063 mol) y azida sódica (1,5 g, 0,023 mol) en DMF (20 ml) se calentó a 90 °C y se agitó durante 5 h. Después de que se completara, la mezcla de reacción se lavó con NaOH ac. 1 N (300 ml x 2) y salmuera (200 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc:éter de petróleo = 1:50), lo que dio el compuesto del título **27g** en forma de un aceite incoloro (2,5 g, >100%).

Preparación del Compuesto 27h: Éster bencílico del ácido (3S,4R)-3-amino-4-fluoro-piperidin-1-carboxílico

- 35 A una solución agitada de **27g** (2,5 g, 8,99 mmol) en THF anhidro (20 ml) se le añadió en porciones trifenilfosfano (3,5 g, 13,5 mmol) durante 30 min a 0 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron 200 ml de amoniaco concentraron. Después, la mezcla de reacción se calentó a reflujo. Después de que se completara, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío, se ajustó a pH = 1-2 con HCl 2 N y se lavó con EtOAc (50 ml en 6 porciones). La fase acuosa se hizo alcalina a pH = 12-13 y se extrajo con CH₂Cl₂ (50 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (CH₂Cl₂:MeOH = 100:1), lo que dio el compuesto del título **27h** en forma de un aceite de color amarillo (1,2 g, 35%).
- 40

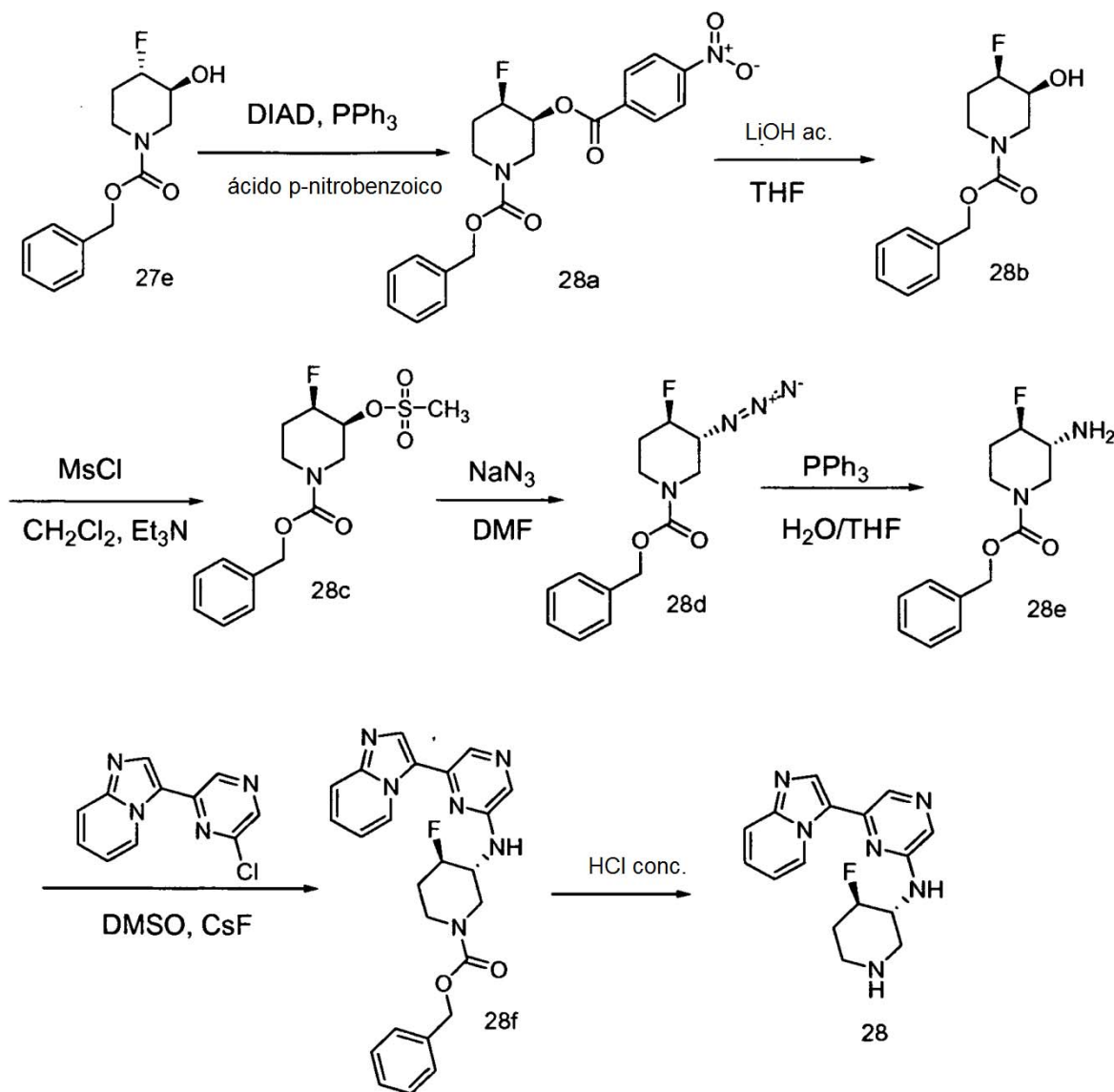
Preparación del Compuesto 27i: (3S,4R)-4-Fluoro-3-[[6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirazin-2-il]amino]piperidin-1-carboxilato de bencilo

- 45 Una mezcla de 3-(6-cloropirazin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina (115 mg, 0,49 mmol), **27h** (50 mg, 0,2117 mmol) y CsF (80 mg, 0,651 mmol) en DMSO (0,5 ml) se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se repartió con EtOAc (50 ml) y H₂O (50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC prep., lo que dio el compuesto del título **27i** en forma de un sólido de color amarillo (40 mg, 25%).
- 50

Una mezcla de 27i (60 mg, 0,144 mmol) y HCl conc. (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla se evaporó al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep., lo que dio el compuesto del título **27** en forma de un sólido de color pardo (10 mg, 23%). RMN 1H: MeOD δ ppm 1,503-1,462 (m, 1H), 1,936-1,859 (m, 1H), 2,326-2,295

(m, 1H), 2,984-2,894 (m, 2H), 4,260-4,136 (m, 1H), 4,480-4,387 (m, 1H), 4,596-4,486 (m, 1H), 6,973-6,956 (t, 1H), 6,993-6,976 (t, 1H), 7,383-7,341 (t, 1H), 7,584-7,562 (d, 1H), 7,708 (s, 1H), 8,131 (s, 1H), 8,156 (s, 1H), 9,726-9,709 (d, 1H), .

Ejemplo 28 (Procedimiento A): N-[(3S,4S)-4-fluoropiperidin-3-il]-6-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilpirazin-2-amina



5

Preparación del Compuesto 28a: Éster bencílico del ácido (3S,4R)-4-fluoro-3-(4-nitro-benzoíloxi)-piperidin-1-carboxílico

A una solución agitada de trietilfosfina (23,2 g, 0,089 mol) en THF (300 ml) se le añadió DIAD (17,9 g, 0,089 mol) con agitación en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C. La suspensión de color amarillo pálido resultante se agitó durante 40 min, después se añadió lentamente una solución de **27e** (15 g, 0,059 mol) y ácido 4-nitrobenzoico (16,2 g, 0,089 mol) en THF (200 ml) durante 1,5 h. La solución de color naranja resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 48 h. La mezcla se concentró a presión reducida, y el aceite residual se purificó por cromatografía en columna (EtOAc:éter de petróleo = 1:40 a 1:10), lo que dio el compuesto del título **28a** en forma de un aceite de color amarillo (30 g, 30%).

10

Preparación del Compuesto 28b: Éster bencílico del ácido (3S,4R)-4-fluoro-3-hidroxi-piperidin-1-carboxílico

A una solución agitada de **28a** (30 g, 74,6 mmol) en THF (300 ml) y H₂O (300 ml) se le añadió el LiOH (12,5 g, 0,30 mol) a 0 °C. La mezcla de color naranja resultante se agitó durante 1,5 h. La mezcla se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc:éter de petróleo = 1:20), lo que dio el compuesto del título **28b** en forma de un aceite de color amarillo (3,2 g, pureza del 76% por HPLC).

15

20

Preparación del Compuesto 28c: Éster bencílico del ácido (3S,4R)-4-fluoro-3-metanosulfoniloxi-piperidin-1-carboxílico

5 A una solución agitada de **28b** (4,6 g, 0,0182 mol) y trietilamina (3,7 g, 0,0364 mol) en CH₂Cl₂ anhidro (50 ml) se le añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (3,11 g, 0,0281 mol) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se lavó con cloruro de amonio saturado (30 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró, lo que dio el compuesto del título **28c** en forma de un aceite de color amarillo (5,5 g, >100%).

Preparación del Compuesto 28d: Éster bencílico del ácido (3R,4R)-3-azido-4-fluoro-piperidin-1-carboxílico

10 Una mezcla de **28c** (5,6 g, 0,166 mol) y azida sódica (2,16 g, 0,332 mol) en DMF (20 ml) se calentó a 90 °C y se agitó durante 48 h. La mezcla de reacción se lavó con NaOH 1 N (300 ml x 2) y salmuera (200 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc:éter de petróleo = 1:50), lo que dio el compuesto del título **28d** en forma de un aceite incoloro (2,7 g, 50%).

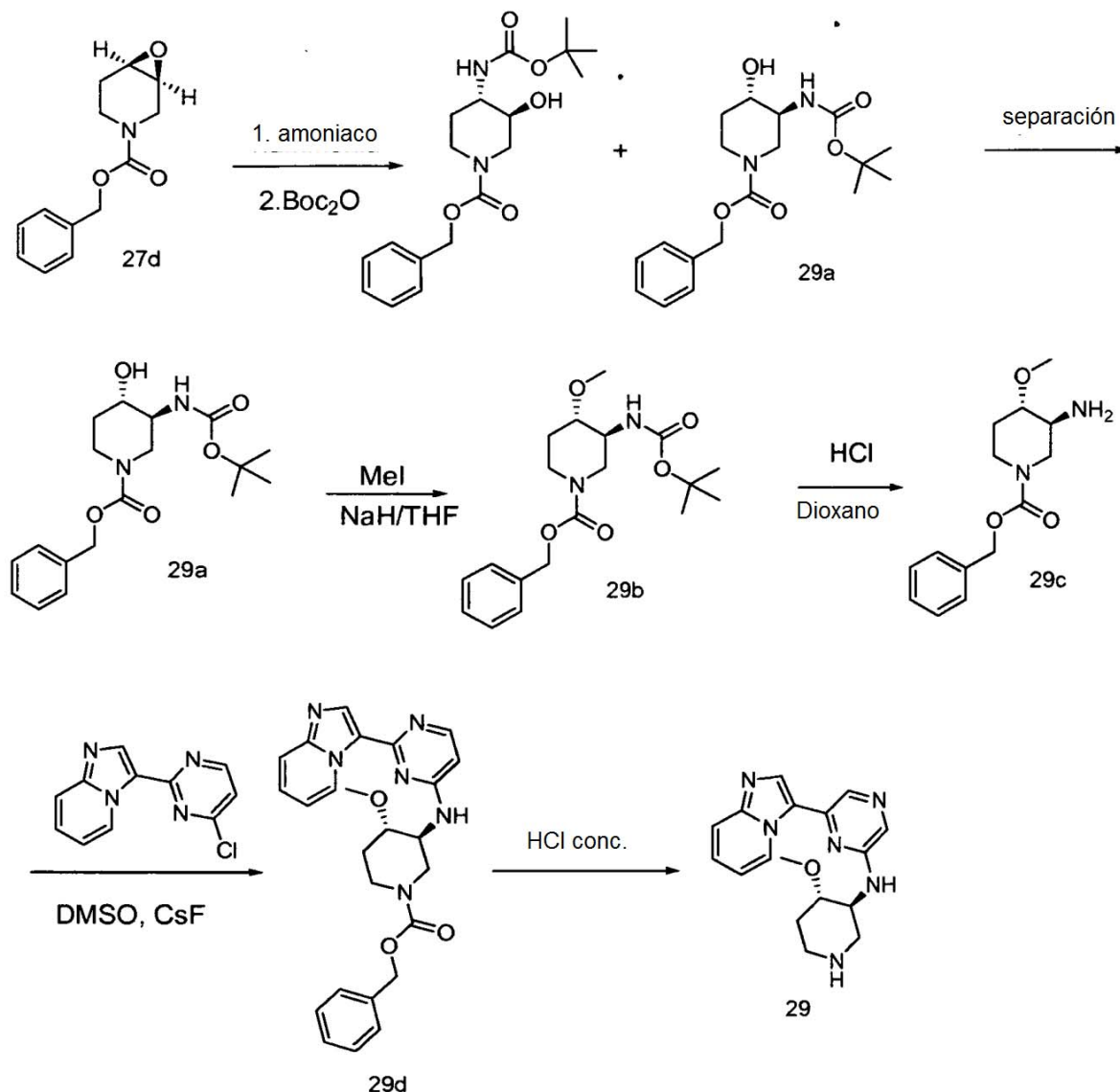
Preparación del Compuesto 28e: Éster bencílico del ácido (3R,4R)-3-amino-4-fluoro-piperidin-1-carboxílico

15 A una solución agitada de **28d** (2,7 g, 9,7 mmol) en THF anhidro (20 ml) se le añadió en porciones trifetilfosfina (3,8 g, 14,57 mmol) durante 30 min a 0 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron 200 ml de amoniaco concentrado. Después, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 7 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío, el residuo se ajustó a pH = 1-2 con HCl ac. 2 N y se lavó con EtOAc (50 ml x 2). La fase acuosa se hizo alcalina a pH = 12-13 y se extrajo con CH₂Cl₂ (50 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (CH₂Cl₂: MeOH = 100:1), lo que dio el compuesto del título **28e** en forma de un aceite de color amarillo (1,2 g, 48%).

Preparación del Compuesto 28f: (3R,4R)-4-Fluoro-3-[[6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirazin-2-il]amino]piperidin-1-carboxilato de bencilo

25 Una mezcla de 3-(6-cloropirazin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina (20 mg, 0,0869 mmol), **28e** (44 mg, 0,175 mmol) y CsF (40 mg, 0,262 mmol) en DMSO (0,5 ml) se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se repartió con EtOAc (50 ml) y H₂O (50 ml). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC prep., lo que dio el compuesto del título **28f** en forma de un sólido de color amarillo (15 mg, 25%).

30 Una mezcla de **28f** (60 mg, 0,144 mmol) y HCl conc. (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla se evaporó al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep., lo que dio el compuesto del título **28** en forma de un aceite de color amarillo (18 mg, 40%). RMN 1H: MeOD δ ppm 1,936-1,859 (m, 1H), 2,326-2,295 (m, 1H), 2,984-2,894 (m, 2H), 3,261-3,215 (m, 1H), 3,470-3,438 (m, 1H), 4,360-4,308 (m, 1H), 4,660-4,610 (m, 1H), 7,017-6,983 (t, 1H), 7,368-7,351 (t, 1H), 7,596-7,564 (d, 1H), 7,744 (s, 1H), 8,098 (s, 1H), 8,184 (s, 1H), 9,549-9,532 (d, 1H), .

Ejemplo 29 (Procedimiento A): 6-Imidazo[1,2-a]piridin-3-il-N-[(3S,4S)-4-metoxipiperidin-3-il]pirazin-2-amina**Preparación del Compuesto 29a: (3S,4S)-3-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de bencilo**

- 5 A una solución agitada de **27d** (3 g, 12,9 mmol) en EtOH (30 ml) se le añadió amoníaco al 30% (50 ml) a temperatura ambiente. Después de la adición, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad, y el residuo se diluyó con CH_2Cl_2 (20 ml). Se añadió $(\text{Boc})_2\text{O}$ (1,8 g, 6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/ EtOAc = 40:1 a 10:1), lo que dio éster bencilico del ácido (3S,4S)-4-*tert*-butoxicarbonilamino-3-hidroxi-piperidin-1-carboxílico (0,2 g, 14%) y el compuesto del título **29a** en forma de un aceite incoloro (0,2 g, 14%).
- 10

Preparación del Compuesto 29b: Éster bencilico del ácido (3S,4S)-3-*tert*-butoxicarbonilamino-4-metoxipiperidin-1-carboxílico

- 15 A una solución a 0 °C de **29a** (1,5 g, 4,3 mmol) en THF (50 ml) se le añadió en porciones NaH (225 mg, 8,6 mmol). Después de la adición, la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 0,5 h. Después, se añadió gota a gota CH_3I (0,6 g, 8,6 mmol) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 0,5 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc = 40:1 a 10:1), lo que dio el compuesto del título **29b** en forma de un aceite de color pardo (1,3 g, 83,3%).

Preparación del Compuesto 29c: Éster bencílico del ácido (3S,4S)-3-amino-4-metoxi-piperidin-1-carboxílico

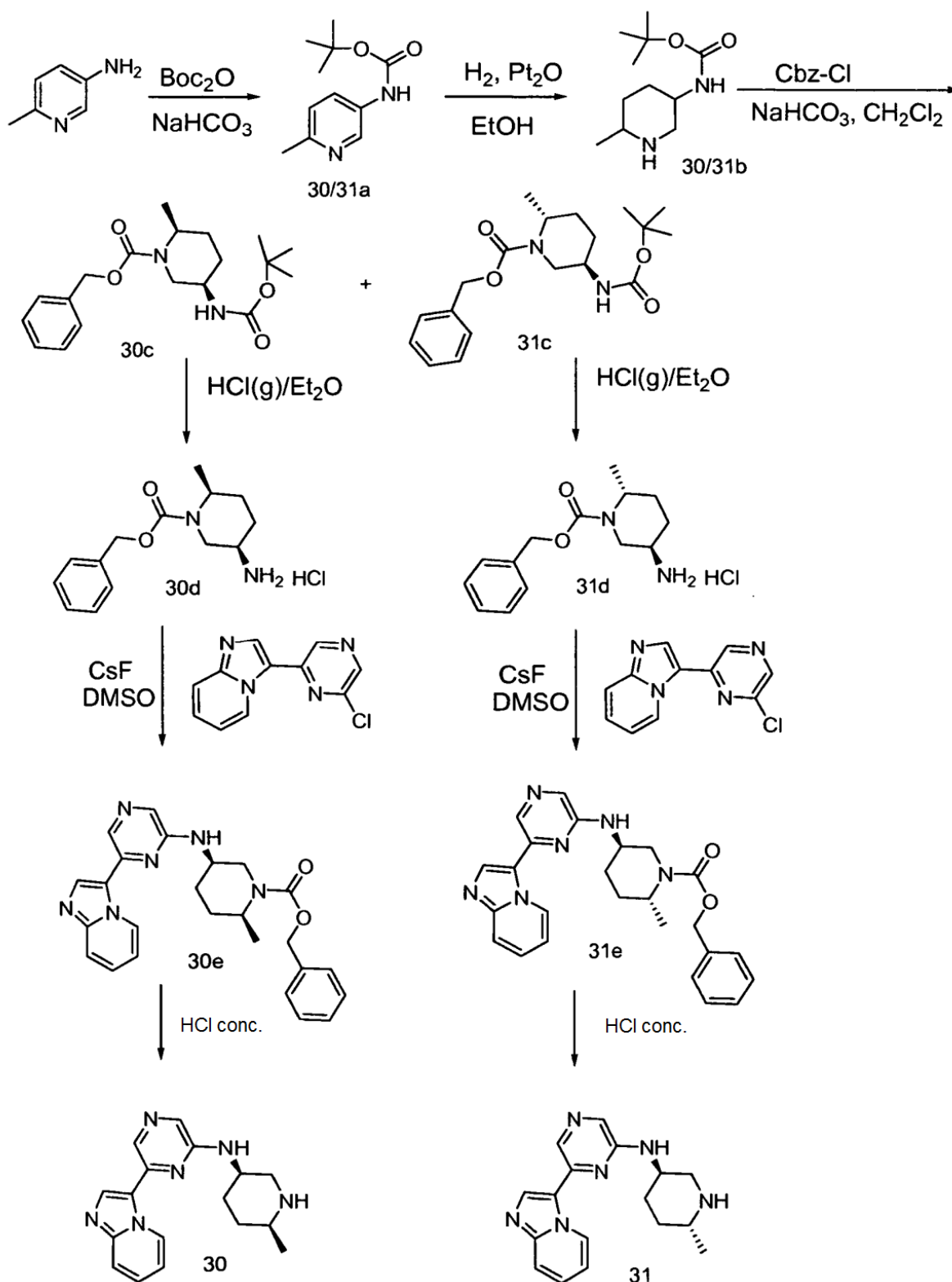
- 5 A una solución a 0 °C de **29b** (100 mg, 0,275 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (10 ml) se le añadió TFA (93,95 mg, 0,824 mmol). Después, la mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla se concentró y el residuo se ajustó a pH = 9 con NaHCO₃ saturado (ac.), después se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron, lo que dio el compuesto del título **29c**, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional (60 mg, 82%).

Preparación del Compuesto 29d: (3S,4S)-3-[[2-(Imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-4-il]amino]-4-metoxipiperidin-1-carboxilato de bencilo

- 10 Una mezcla de 3-(4-cloropirimidin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina (50 mg, 0,217 mmol), **29c** (115 mg, 0,436 mmol) y CsF (99 mg, 0,651 mmol) en DMSO (0,5 ml) se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con H₂O (50 ml), después se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC prep., lo que dio el compuesto del título **29d** en forma de un sólido de color amarillo (60 mg, 59%).
- 15 Una mezcla de **29d** (80 mg, 0,187 mmol) en HCl conc. (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla se evaporó al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep., lo que dio el compuesto del título **29** en forma de un sólido de color amarillo (50 mg, 83%). RMN 1H: MeOD δ ppm 1,929-1,873 (m, 1H), 2,421-2,394 (m, 1H), 3,261-3,215 (m, 2H), 3,470-3,438 (m, 1H), 3,481 (s, 3H), 3,624-3,537 (m, 2H), 4,395-4,349 (m, 1H), 7,130-7,096 (t, 1H), 7,497-7,459 (t, 1H), 7,696-7,673 (d, 1H), 7,885 (s, 1H), 8,222 (s, 1H), 8,319 (s, 1H), 9,676-9,659 (d, 1H), .

20

Ejemplo 30/31 (Procedimiento A): 6-Imidazo[1,2-a]piridin-3-il-N-[(3R,6S)-6-metilpiperidin-3-il]pirazin-2-amina/
6-imidazo[1,2-a]piridin-3-il-N-[(3R,6R)-6-metilpiperidin-3-il]pirazin-2-amina



Preparación del Compuesto 30/31a: Éster *terc*-butilico del ácido (6-metil-piridin-3-il)-carbámico

- 5 A una solución de 6-metil-piridin-3-ilamina (50 g, 0,46 mol) y Et_3N (80 g, 0,79 mol) en CH_2Cl_2 (800 ml) se le añadió Boc_2O (119 g, 0,55 mol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se extrajo

con CH_2Cl_2 (250 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (200 ml) y salmuera (200 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por recristalización en CH_2Cl_2 /éter de petróleo (20 ml/100 ml), lo que dio el compuesto del título **30/31a** en forma de un sólido de color azul (40 g, 40%).

Preparación del Compuesto 30/31b: Éster *terc*-butílico del ácido (6-metil-piperidin-3-il)-carbámico

- 5 A una mezcla de **30/31a** (25 g, 0,12 mol), EtOH (200 ml) y AcOH (25 ml) se le añadió PtO_2 (2,6 g, 11,5 mmol). La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H_2 x 3. La mezcla se agitó en una atmósfera de H_2 (0,38 MPa (55 psi)) a 50 °C durante 72 h. La mezcla se filtró y el filtrado se neutralizó con NaHCO_3 acuoso. El disolvente se retiró y el residuo se extrajo con EtOAc (100 ml x 5). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío, lo que dio el compuesto del título **30/31b** en forma de un aceite de color rojo (24 g, 95%).

Preparación del Compuesto 30c: (2S,5R)-5-[(*terc*-Butoxicarbonil)amino]-2-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo y 31c: Éster bencílico del ácido (2R,5R)-5-*terc*-butoxicarbonilamino-2-metil-piperidin-1-carboxílico

- 15 A una solución agitada de **30/31b** (24 g, 0,092 mol) y NaHCO_3 (48 g, 0,57 mol) en THF (300 ml) y H_2O (1500 ml) se le añadió gota a gota Cbz-Cl (24,5 g, 0,14 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se retiró y el residuo se extrajo con EtOAc (200 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml x 2) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por SFC quiral, lo que dio el compuesto del título **30c** en forma de un aceite incoloro (10 g, 25%) y **31c** en forma de un aceite incoloro (5 g, 13%).

Preparación del Compuesto 30d: Sal HCl del éster bencílico del ácido (2S,5R)-5-amino-2-metil-piperidin-1-carboxílico

- 20 Una solución de **30c** (20 g, 0,057 mol) en HCl (g)/ Et_2O (4 N, 100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se filtró, lo que dio el compuesto del título **30d** en forma de un sólido de color blanco (16 g, 73%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO): δ ppm 1,097-1,080 (d, 3H), 1,627-1,573 (m, 2H), 1,849-1,749 (m, 2H), 2,991-2,978 (m, 2H), 4,158-4,139 (d, 1H), 4,317-4,292 (m, 1H), 5,072 (s, 2H), 7,386-7,305 (m, 5H), 8,392 (s, 3H).

Preparación del Compuesto 31d: Sal HCl del éster bencílico del ácido (2R,5R)-5-amino-2-metil-piperidin-1-carboxílico

- 25 Una solución de **31c** (10 g, 0,029 mol) en HCl (g)/ Et_2O (4 N, 100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se filtró, lo que dio el compuesto del título **31d** en forma de un sólido de color blanco (7 g, 64%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO): δ ppm 1,095-1,077 (d, 3H), 1,395-1,321 (m, 1H), 1,722-1,718 (m, 1H), 1,919-1,896 (m, 2H), 3,226-3,184 (d, 1H), 3,379 (s, 1H), 3,994-3,957 (d, 1H), 4,315 (s, 1H), 5,072 (s, 2H), 7,381-7,309 (m, 5H), 8,208 (s, 3H).

Preparación del Compuesto 30e: (2S,5R)-5-[[6-(Imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirazin-2-il]amino]-2-metil- piperidin-1-carboxilato de bencilo

- 35 Una mezcla de 3-(6-cloropirazin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina (0,1 g, 0,43 mmol), **30d** (0,108 g, 0,43 mmol) y CsF (0,13 g, 0,86 mmol) en DMSO anhidro (2 ml) se calentó a 80 °C en una atmósfera de N_2 y se agitó durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (10 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron, lo que dio el compuesto del título **30e** en forma de un sólido de color amarillo (0,14 g, 73%).

- 40 Una mezcla de **30e** (0,2 g, 0,45 mmol) en HCl concentrado (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (60 ml), se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). La fase acuosa separada se neutralizó con Na_2CO_3 saturado a pH ~7 y se concentró para dar un residuo. El residuo se suspendió en THF (80 ml) y se sometió a reflujo durante 30 min, después se filtró. Este procedimiento se repitió x 3. Los filtrados se combinaron y se concentraron para dar un residuo, que se purificó por HPLC preparativa, lo que dio el compuesto del título **30** en forma de un sólido de color amarillo (sal formiato, 47 mg, 33%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO): δ ppm 1,175-1,154 (d, 3H), 1,655-1,636 (m, 1H), 1,966-1,839 (m, 2H), 2,984-2,912 (m, 2H), 3,455-3,173 (m, 1H), 4,448-4,148 (d, 1H), 7,114-7,070 (t, 1H), 7,493-7,397 (m, 2H), 7,736-7,706 (d, 1H), 7,926 (s, 1H), 8,311 (s, 1H), 8,378-8,363 (d, 1H), 9,695-9,651 (d, 1H), .

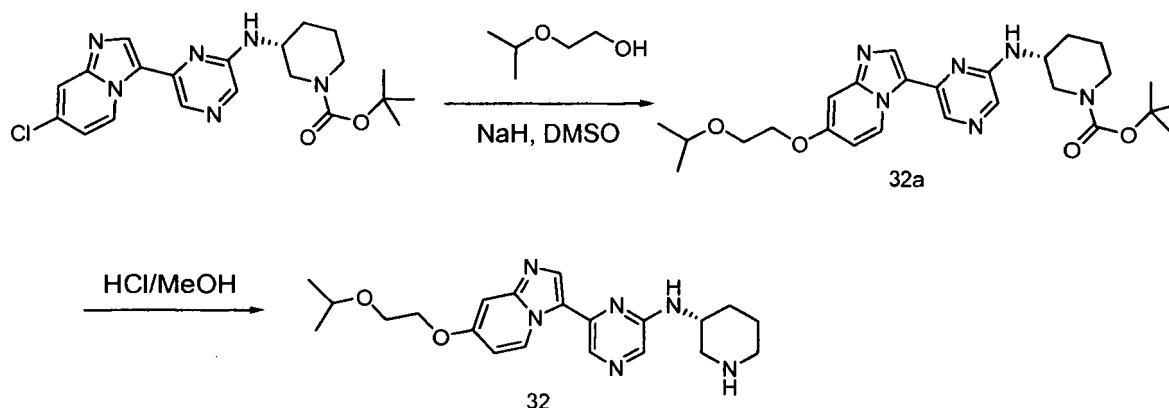
Preparación del Compuesto 31e: (2R,5R)-5-[[6-(Imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirazin-2-il]amino]-2-metil- piperidin-1-carboxilato de bencilo

- 50 Una mezcla de 3-(6-cloropirazin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina (0,1 g, 0,43 mmol), **31d** (0,108 g, 0,43 mmol) y CsF (0,13 g, 0,86 mmol) en DMSO anhidro (2 ml) se calentó a 80 °C en una atmósfera de N_2 y se agitó durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (10 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron, lo que dio el compuesto del título **31e** en forma de un aceite de color amarillo claro (0,17 g, 89%).

Una mezcla de **31e** (0,2 g, 0,45 mmol) en HCl concentrado (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La

mezcla de reacción se diluyó con agua (60 ml), se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). La fase acuosa separada se neutralizó con Na₂CO₃ saturado a pH ~7 y se concentró para dar un residuo. El residuo se suspendió en THF (80 ml) y se sometió a reflujo durante 30 min, después se filtró. Este procedimiento se repitió x 3. Los filtrados se combinaron y se concentraron para dar un residuo, que se purificó por HPLC preparativa, lo que dio el compuesto del título **31** en forma de un sólido de color amarillo (sal formiato, 58 mg, 41%). RMN 1H (400 MHz, DMSO): δ ppm 1,162-1,141 (d, 3H), 1,537-1,393 (m, 2H), 1,834-1,804 (m, 1H), 2,277-2,116 (m, 1H), 2,584-2,512 (d, 1H), 2,738-2,623 (m, 2H), 3,925-3,887 (d, 1H), 7,138-7,005 (t, 1H), 7,237-7,215 (d, 1H), 7,445-7,391 (t, 1H), 7,743-7,713 (d, 1H), 7,797 (s, 1H), 8,260 (s, 1H), 8,380-8,353 (d, 1H), 9,721-9,699 (d, 1H), .

Ejemplo 32 (Procedimiento A): 6-(7-(2-isopropoxietoxi)H-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-((R)-piperidin-3-il)pirazin-2-amina

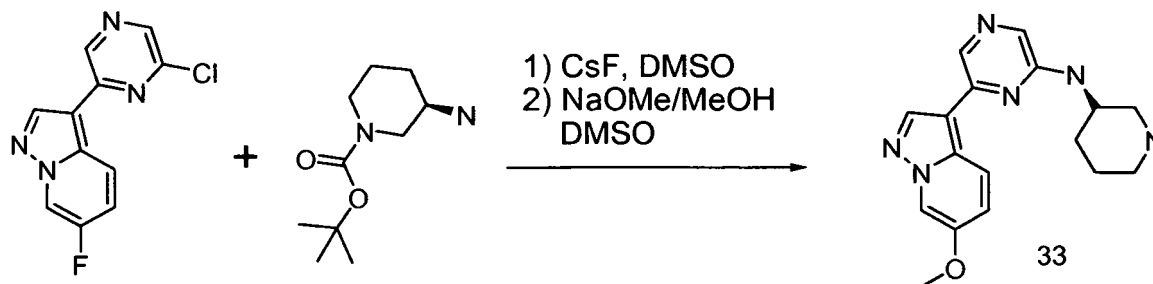


Preparación del Compuesto 32a: 3-(6-(7-(2-Isopropoxietoxi)H-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirazin-2-ilamino)piperidin-1-carboxilato de (3R)-terc-butilo

A una solución de 2-isopropoxietanol (195 mg, 1,87 mmol) en DMSO (50 ml) se le añadió NaH (75 mg, 1,87 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después, se añadió 3-(6-(7-cloro-H-imidazo(1,2-a]piridin-3-il)pirazin-2-ilamino)piperidin-1-carboxilato de (3R)-terc-butilo (400 mg, 0,935 mmol). La mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 24 h. Después, la mezcla se enfrió y se añadieron 50 ml de H₂O. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (50 ml x 4). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml), seguido de salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró, lo que dio el compuesto del título **32a** que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional (400 mg).

A una solución de **32a** (420 mg, 0,84 mmol) en MeOH (50 ml) se le añadió HCl 4 N en MeOH (10 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por HPLC prep., lo que dio el compuesto del título **32** en forma de un sólido de color blanco (39,5 mg, 10,7% en dos etapas). RMN 1H (400 MHz, DMSO): δ ppm 1,107-1,122 (d, 6H), 1,428-1,509 (m, 2H), 1,663-1,684 (m, 1H), 1,987-2,010 (m, 1H), 2,404-2,492 (m, 1H), 2,813-2,844 (d, 1H), 3,130-3,160 (d, 2H), 3,610-3,671 (m, 1H), 3,721-3,743 (t, 3H), 4,173-4,195 (t, 2H), 6,799-6,825 (d, 1H), 7,061-7,095 (m, 2H), 7,738 (s, 1H), 8,200-8,242 (d, 2H), 9,597-9,617 (d, 1H), .

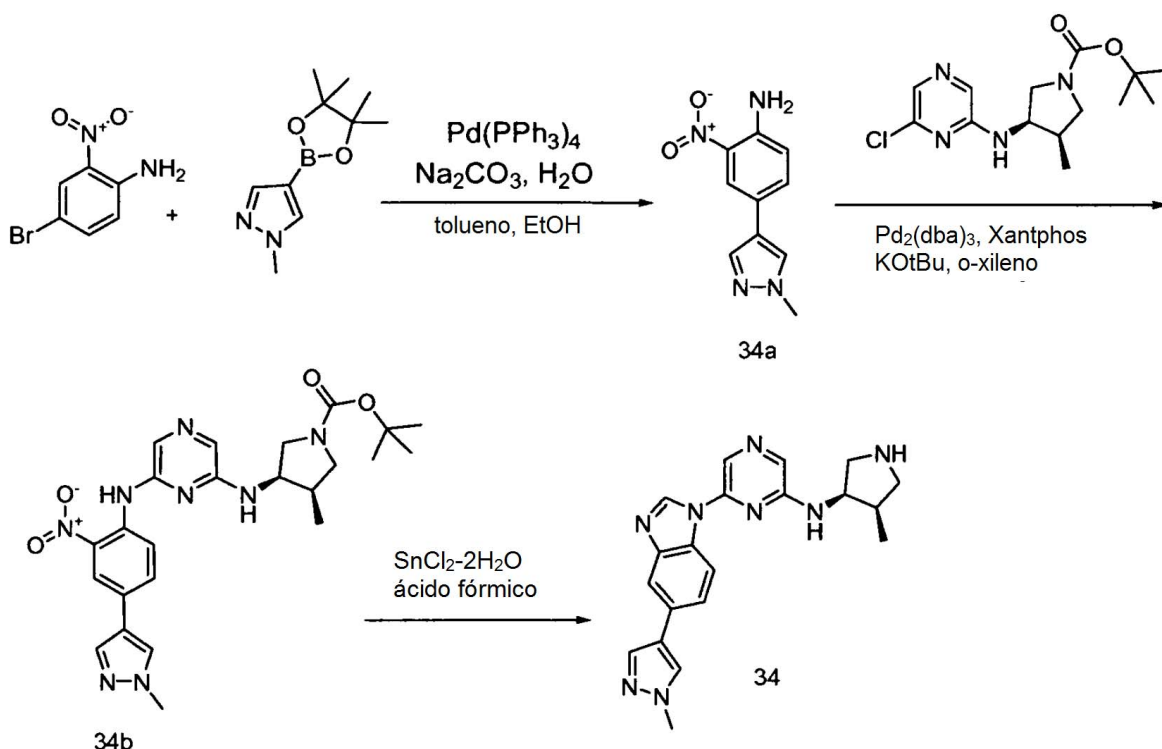
Ejemplo 33 (Procedimiento A): 6-(6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-N-[(3R)-piperidin-3-il]pirazin-2-amina



Una mezcla de 3-(6-Cloro-pirazin-2-il)-6-fluoro-pirazolo[1,5-a]piridina (124 mg, 0,5 mmol), éster *terc*-butílico del ácido (R)-3-amino-piperidin-1-carboxílico (120 mg, 0,6 mmol) y fluoruro de cesio (152 mg, 0,8 mmol) en DMSO (1 ml) se calentó a 120 °C. Cuando se determinó que la reacción se había completado por CLEM, la mezcla de reacción se enfrió a 23 °C, después se diluyó con acetato de etilo y agua. La fase de acetato de etilo se lavó con salmuera,

después se secó con sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (metanol al 0-30% en acetato de etilo). El material purificado se disolvió en dimetilsulfóxido (3 ml), después se añadió una solución de metóxido sódico en metanol (1 ml). La mezcla resultante se calentó a 120 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a 23 °C y después se diluyó con acetato de etilo y agua. La fase orgánica se concentró para dar un aceite, después se purificó por HPLC prep. de fase inversa, lo que dio el compuesto del título **33**. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,76 (c, J = 9,60 Hz, 1H), 1,93 (dt, J = 13,71, 10,20 z, 1H), 2,13 (d, J = 14,40 Hz, 1H), 2,23 (d, J = 11,12-Hz, 1H), 3,00 - 3,18 (m, 2H) 3,34 - 3,40 (m, 1H), 3,61 (d, J = 10,61 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H) 4,22 - 4,43 (m, 1H), 7,21 (d, J = 9,60 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,24 (s a, 1H), 8,27 (d, J = 9,60 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H); CLEM: M+1 325.

Ejemplo 34 (Procedimiento G): 6-[5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazo-1-il]-N-[(3R,4R)-4-metilpirrolidin-3-il]pirazin-2-amina



Preparación del Compuesto 34a: 4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-nitroanilina

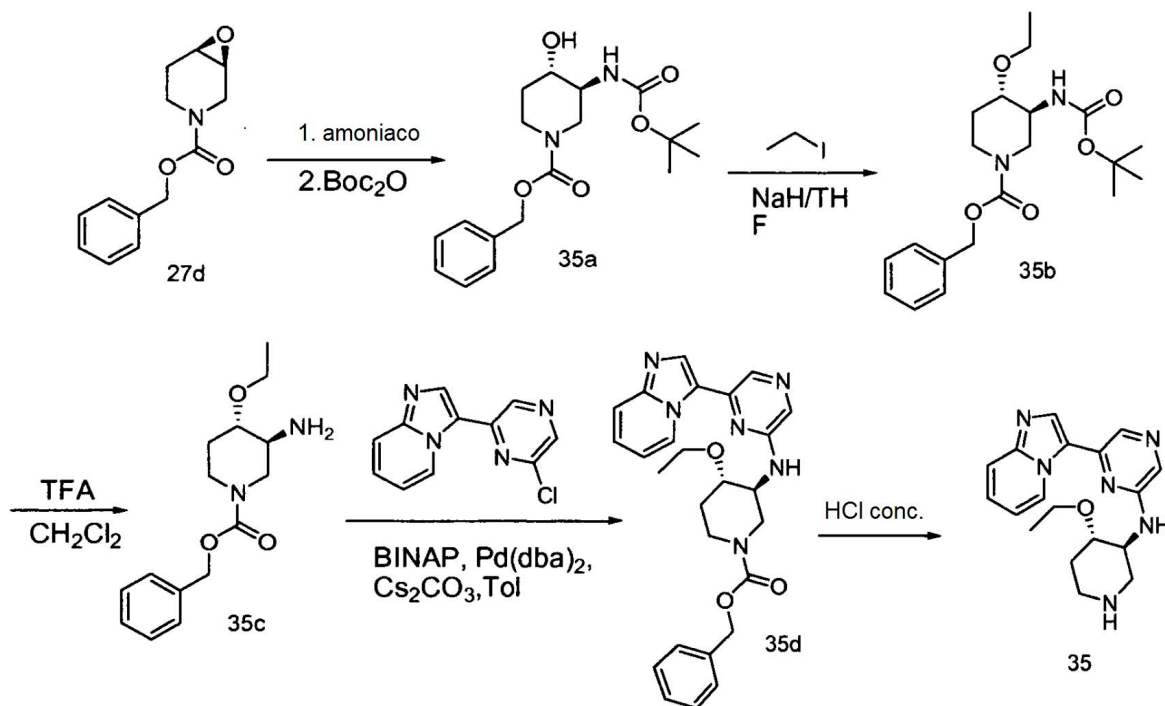
En un matraz de fondo redondo se añadieron secuencialmente 4-bromo-2-nitroanilina (500 mg, 2,30 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (575 mg, 2,76 mmol), tolueno (15 ml), EtOH (8 ml), Na₂CO₃ (ac.) (1250 mg, 11,5 mmol) y tetraquis paladio (106 mg, 0,0920 mmol). La suspensión de color rojo se calentó a reflujo durante 1,5 h. La solución se enfrió y se concentró al vacío. El residuo se trató con EtOAc, NaHCO₃ y salmuera, y se secó sobre MgSO₄. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 10-30%-DCM). Los sólidos se trituraron con MTBE, lo que dio el compuesto del título **34a** en forma de un sólido de color rojo (341 mg, 68%).

Preparación del Compuesto 34b: (3R,4R)-3-metil-4-[(6-[[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-nitrofenil]amino]pirazin-2-il)amino]pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

En un matraz de fr. de 250 ml se añadieron **34a** (200 mg, 0,917 mmol) y (3R,4R)-3-[(6-cloropirazin-2-il) amino]-4-metilpirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (287 mg, 0,917 mmol), que se disolvieron en o-xilenos (5 ml) con agitación. La mezcla se desgasificó con N₂ durante 10 min. Se añadieron al matraz Pd₂(dba)₃ (53,1 mg, 0,0180 mmol), Xantphos (10,6 mg, 0,0180 mmol) y KO^tBu (162 mg, 1,40 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 130 °C durante 2 h en una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite y se lavó con varios volúmenes de tolueno. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se recogió en EtOAc (50 ml). Después, los extractos orgánicos se lavaron con H₂O (2 x 50 ml), se filtraron a través de jeringa de separación de fases y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo rojizo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Heptano/EtOAc, 0-100%), lo que dio el compuesto del título **34b** en forma de un aceite rojizo (123 mg, 27%). En un vial para microondas de 2 ml se añadieron **34b** (60 mg, 0,12 mmol) y ácido fórmico (2 ml). Se añadió cloruro de estaño-2H₂O (85 mg, 0,38 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó por microondas a 130 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se vertió en un embudo de sep. de 125 ml y se diluyó con H₂O. La fase ac.

se neutralizó con NaOH 10 N. La fase ac. se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La fase ac. se concentró al vacío, lo que dio el compuesto del título **34** en forma de una goma de color púrpura (7,4 mg, 16%). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,93 - 1,07 (m, 7 H), 3,95 (s, 5H), 3,96 (s, 1H), 7,64 (d, J = 1,76 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,90 (d, J = 1,01 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,18 (d, J = 8,56 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,80 (s, 1H); CLEM: M+1 375,2.

5 **Ejemplo 35 (Procedimiento X): N-[(3S,4S)-4-etoxipiperidin-3-il]-6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirazin-2-amina**



Preparación del Compuesto 35a: (3S,4S)-3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de bencilo

10 Una solución de **27d** (75 g, 0,323 mol) en $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (800 ml) y EtOH (500 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La solución de reacción se evaporó a sequedad y después se diluyó con CH_2Cl_2 (2 l). A la solución diluida se le añadió $(\text{Boc})_2\text{O}$ (140 g, 0,646 mol) y después se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La solución de reacción se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc = 10:1 a 3:1), lo que dio el compuesto del título **35a** en forma de un sólido de color blanco (30 g, 13%).

15 **Preparación del Compuesto 35b: (3S,4S)-3-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]-4-etoxipiperidin-1-carboxilato de bencilo**

20 A una solución de **35a** (7,5 g, 21,4 mmol) en THF (250 ml) se le añadió en porciones NaH (60%, 1,7 g, 42,8 mmol) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 0,5 h. Después, se añadió gota a gota $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{I}$ (6,6 g, 42,8 mmol) a la temperatura. Después de la adición, la solución resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se separó entre H_2O (200 ml) y EtOAc (200 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/ EtOAc = 50:1 a 10:1), lo que dio el compuesto del título **35b** en forma de un aceite de color amarillo (1,7 g, 21%).

Preparación del Compuesto 35c: (3S,4S)-3-amino-4-etoxipiperidin-1-carboxilato de bencilo

25 A una solución de **35b** (1,7 g, 4,5 mmol) en CH_2Cl_2 (45 ml) se añadió TFA (9 ml) a 0 °C. La solución resultante se dejó calentar temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La solución de reacción se concentró y el residuo se ajustó a pH ~ 9 con NaHCO_3 ac. sat. y después se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml x 2), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron, lo que dio el compuesto del título **35c** en forma de un aceite de color amarillo (1,2 g, 100%).

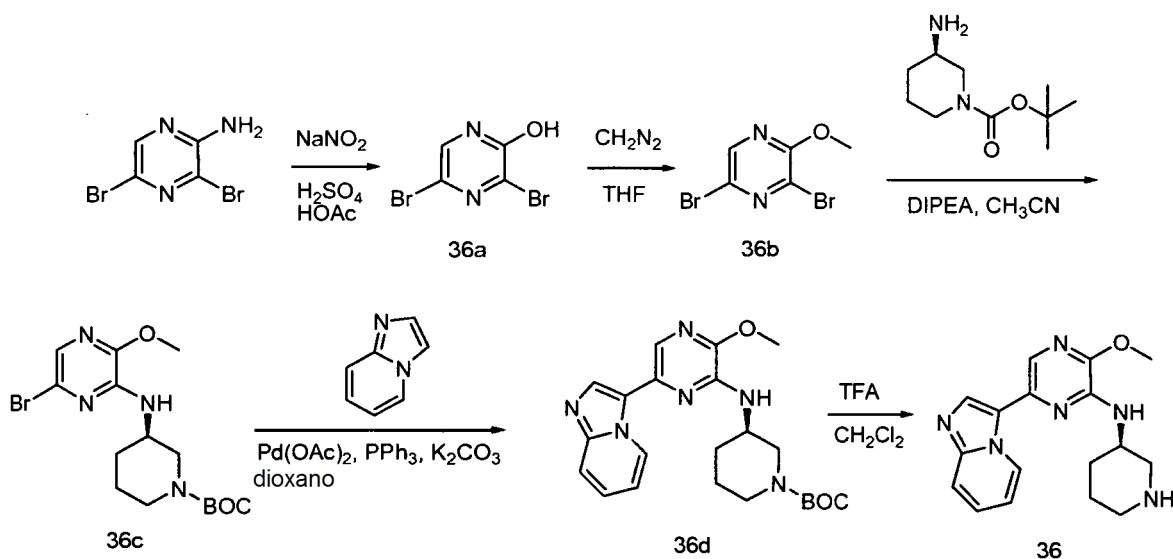
30 **Preparación del Compuesto 35d: (3S,4S)-4-etoxi-3-[[6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirazin-2-il]amino]piperidin-1-carboxilato de bencilo**

A una mezcla de 3-(6-cloropirazin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina (230 mg, 1,087 mmol), **35c** (302 mg, 1,087 mmol),

BINAP (28 mg) y Cs_2CO_3 (708 mg, 2,174 mmol) en tolueno seco (1,5 ml) se le añadió rápidamente $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (26 mg) en una atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó a 120 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se repartió entre EtOAc (50 ml) y H_2O (50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró, lo que dio el compuesto del título **35d**, que se usó directamente en la siguiente etapa.

Una mezcla de **35d** (500 mg, 1,05 mmol) en HCl con. (40 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH ~9 con $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$. El residuo se extrajo con CH_2Cl_2 (100 ml x 4). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC prep., lo que dio el compuesto del título **35** en forma de un sólido de color amarillo (67 mg, 18%). RMN ^1H (400 MHz, MeOD): δ ppm 1,04 (t, 3H), 1,55-1,50 (m, 1H), 2,22-2,12 (m, 1H), 2,61-2,50 (m, 2H), 3,05-3,02 (m, 1H), 3,39-3,38 (m, 1H), 3,50-3,46 (m, 2H), 3,68-3,64 (m, 2H), 4,01 (m, 1H), 7,06 (t, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 8,15 (d, 2H), 9,81 (d, 1H); CLEM: M+1 339,4.

Ejemplo 36 (Procedimiento B): 6-(Imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-3-metoxi-N-[(3R)-piperidin-3-il]pirazin-2-amina



Preparación del Compuesto 36a: 3,5-Dibromopirazin-2-ol

A una solución agitada de 3,5-dibromopirazin-2-amina (30 g, 0,12 mol) en AcOH (300 ml) se le añadió gota a gota H_2SO_4 conc. (50 ml) a 15-25 °C. Después, a la solución resultante se le añadió gota a gota una solución de NaNO_2 (16,6 g, 0,24 mol) en agua (100 ml) a 10-15 °C durante un periodo de 1,5 h. Después de la adición, la mezcla resultante se agitó a 10-15 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (3 l) y se extrajo con EtOAc (1 l x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO_3 saturado (1 l x 3) y salmuera (1 l) en secuencia, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío, lo que dio el compuesto del título **36a** en forma de un sólido de color amarillo (24 g, 79,4%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 7,44 (s, 1H), .

Preparación del Compuesto 36b: 3,5-dibromo-2-metoxipirazina

A una solución agitada de **36a** (8 g, 0,031 mol) en THF seco (100 ml) se le añadió gota a gota una solución de CH_2N_2 en Et_2O (0,7 N, 134 ml, 0,093 mol) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla resultante se agitó a t.a. durante 0,3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc 10:1), lo que dio el compuesto del título **36b** en forma de un sólido de color amarillo (5,5 g, 32,6%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 3,963 (s, 3H), 8,060 (s, 1H), .

Preparación del Compuesto 36c: (3R)-3-[(6-Bromo-3-metoxipirazin-2-il)amino]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

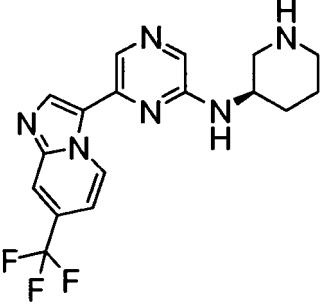
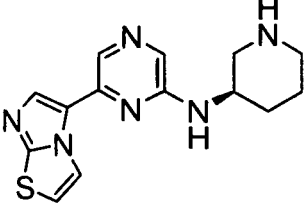
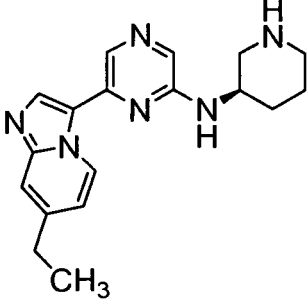
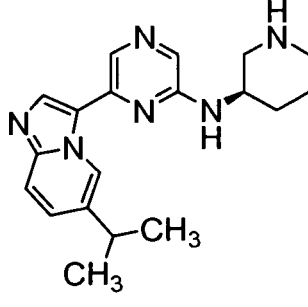
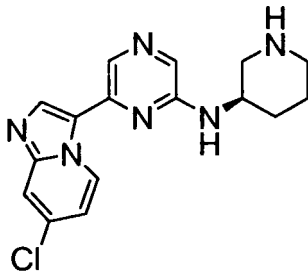
Una solución de **36b** (1,26 g, 4,7 mmol), DIPEA (1,22 g, 9,4 mmol) y (3R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,12 g, 5,64 mmol) en CH_3CN (5 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc 10:1 a 3:1), lo que dio el compuesto del título **36c** en forma de un sirope de color amarillo (0,3 g, 16,5%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ ppm 1,177 (s, 9H), 1,75-1,60 (m, 2H), 1,90-1,80 (m 1H), 3,10-2,75 (m, 3H), 3,85-3,55 (m, 3H), 3,889 (s, 3H), 6,837 (s, 1H), 7,355 (s, 1H), .

Preparación del Compuesto 36d: (3R)-3-[[6-(Imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-3-metoxipirazin-2-il]amino]piperidin-1-carboxilato terc-butilo

Una solución de **36c** (0,3 g, 0,77 mmol), imidazo[1,2-a]piridina (0,16 g, 1,39 mmol), K₂CO₃ (0,43 g, 0,31 mmol), P(Ph)₃ (20,3 mg, 0,077 mmol) y una cantidad catalítica de Pd(OAc)₂ (25 mg) en dioxano (5 ml) se agitó a la temperatura de reflujo en una atmósfera de N₂ durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a t.a., se diluyó con EtOAc (100 ml) y la mezcla resultante se lavó con salmuera (30 ml x 2), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc 10:1 a 2:1), lo que dio el compuesto del título **36d** en forma de un sirope de color amarillo (0,12 g, 36,5%). A una solución agitada de **36d** (0,12 g, 0,28 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) se le añadió TFA (0,2 ml) a 0 °C. Después de la adición, la solución resultante se agitó a ta durante 5 h. Se añadió agua (5 ml) y la mezcla resultante se agitó a ta durante 5 min. La fase ac. se separó y se purificó por HPLC prep. en condiciones de TFA, lo que dio el compuesto del título **36** en forma de un sólido de color blanco (sal TFA, 30,3 mg, 33,0%). RMN 1H (400 MHz, D₂O) δ ppm 1,828-1,776 (m, 2H), 2,164-2,047 (m, 2H), 3,084-3,030 (m, 2H), 3,335-3,302 (m, 1H), 3,530-3,508 (m, 1H), 4,019 (s, 3H), 4,328 (m, 1H), 7,480-7,449 (t, 1H), 7,691 (s, 1H), 7,954-7,937 (m, 2H), 8,130 (s, 1H), 9,164-9,147 (d, 1H), .

Ej.	Estructura	Nombre, Datos y Procedimientos de Preparación
37		6-(7-Metoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-[(3R)-piperidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,29 (s a, 1H), 1,47-1,63 (m, 1H), 1,71 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 1,81 -1,93 (m, 1H), 2,17 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,52-2,76 (m, 2H), 3,03 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,97 - 4,12 (m, 1H), 6,85 (dd, J = 7,8, 2,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 9,62 (d, J = 7,5 Hz, 1H); CLEM: M+1 325. Procedimiento A (Ejemplo 7)
38		6-(7-Metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-[(3R)-piperidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,77 (s a, 1H), 1,99 (s a, 1H), 2,11 (s a, 1H), 2,24 (s a, 1H), 2,66 (s, 3H), 3,09 (s a, 2H), 3,36 (s a, 1H), 3,58 (s a, 1H), 4,39 (s a, 1H), 7,59 (s a, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,63 (s a, 1H), 9,70 (s a, 1H); CLEM: M+1 309. Procedimiento B (Ejemplo 5)
39		N-[(3R)-piperidin-3-il]-6-[6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,80 (s a, 2H), 1,98 (s a, 2H), 2,19 (s a, 1H), 3,01 (s a, 1H), 3,15 (s a, 2H), 4,21 (s a, 1H), 7,65 (s a, 1H), 7,85 (s a, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,35 (s a, 2H), 10,12 (s, 1H); CLEM: M+1 363. Procedimiento B (Ejemplo 5)

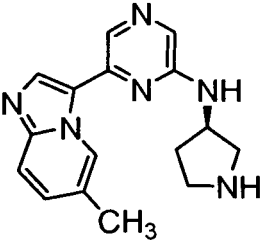
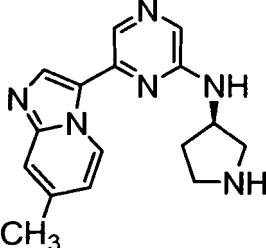
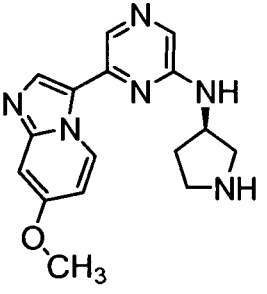
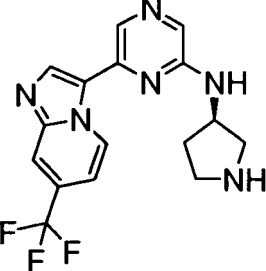
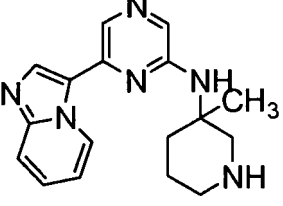
(Continúa)

Ej.	Estructura	Nombre, Datos y Procedimientos de Preparación
40		N-[(3R)-piperidin-3-yl]-6-[7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-yl]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,48 (s, 2H), 1,67 (s a, 1H), 1,88 (s, 2H), 2,02 (s a, 1H), 2,43 (s a, 1H), 2,83 (s a, 1H), 3,17 (s a, 1H), 3,80 (s a, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,40 (dd, J = 7,4, 1,9 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,93 (d, J = 7,3 Hz, 1H); CLEM: M+1 363. Procedimiento A (Ejemplo 7)
41		6-Imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-yl-N-[(3R)-piperidin-3-yl]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,56 (s a, 1H), 1,73 (s a, 1H), 1,91 (s a, 1H), 2,15 (s a, 1H), 2,66 (s a, 2H), 3,03 (s a, 1H), 3,36 (s a, 1H), 4,02 (s a, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,71 (s a, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,17 (s a, 1H), 8,58 (s a, 1H); CLEM: M+1 301. Procedimiento A (Ejemplo 4)
42		6-(7-Etilimidazo[1,2-a]piridin-3-yl)-N-[(3R)-piperidin-3-yl]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,30 (t, J = 7,6, Hz, 3H), 1,93 (s a, 2H), 2,33 (s, 1H), 2,67 (s, 1H), 2,90 (c, 3H), 7,76 (s a, 2H), 7,85 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 9,79 (s, 1H); CLEM: M+1 323. Procedimiento A (Ejemplo 7)
43		6-(6-Isopropilimidazo[1,2-a]piridin-3-yl)-N-[(3R)-piperidin-3-yl]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,27 -1,35 (m, 7 H), 1,40 -1,51 (m, 2H), 1,63 - 1,72 (m, 1H), 1,96 - 2,04 (m, 1H), 2,76 - 2,84 (m, 1H), 2,96 - 3,14 (m, 3H), 3,83 - 3,97 (m, 1H), 7,15 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 9,4, 1,8 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 9,09 Hz, 1H); CLEM: M+1 337. Procedimiento A (Ejemplo 7)
44		6-(7-Cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-yl)-N-[(3R)-piperidin-3-yl]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,49 -1,66 (m, 1H), 1,88 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 2,03 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 2,79 (c, J = 10,2 Hz, 1H), 2,84-2,98 (m, 1H), 3,20 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 3,44 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,41 (s a, 1H), 7,83 (s a, 1H), 8,02 (s, 2H), 8,22 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 9,18 (s.a., 1H), 9,92 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 10,18 (s.a., 1H); CLEM: M+1 329. Procedimiento A (Ejemplo 7)

(Continúa)

Ej.	Estructura	Nombre, Datos y Procedimientos de Preparación
45		Cis N-[4-fluoropirrolidin-3-il]-6-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 3,25 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 3,68 - 3,91 (m, 3H), 5,04 (ddd, J = 19,3, 15,8, 7,8 Hz, 1H), 5,33 - 5,53 (m, 1H), 7,03 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,37 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,62 (d, J = 7,1 Hz, 1H); CLEM: M+1 299. Procedimiento E (Ejemplo 6)
46		Trans N-[4-fluoropirrolidin-3-il]-6-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilpirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3,41 - 3,59 (m, 3H), 3,66 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,22 - 4,51 (m, 1H), 4,91 - 5,23 (m, 1H), 7,03 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,57 (s a, 1H), 7,71 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,40 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 9,82 (d, J = 6,8 Hz, 1H); CLEM: M+1 299. Procedimiento E (Ejemplo 6)
47		6-{5-[(3-Metiloxetan-3-il)metoxi]-1H-benzoimidazol-1-il}-N-[(3R)-piperidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, MeOD) 1,48 (s, 3H) 1,70 - 1,82 (m, 1H), 1,84-1,97 (m, 1H), 2,07 - 2,18 (m, 1H), 2,18 - 2,28 (m, 1H), 2,97-3,11 (m, 2H) 3,33-3,37 (m, 1H), 3,61 (dd, J = 12,38, 3,54 Hz, 1H), 4,13 (s, 2H) 4,23-4,33 (m, 1H), 4,49 (d, J = 5,81 Hz, 2H) 4,71 (d, J = 6,06 Hz, 2H) 7,34 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 8,97, 2,40 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,99 (d, J = 9,09 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,45 (s a, 1H), 8,79 (s, 1H). Procedimiento C (Ejemplo 9)
48		6-Imidazo[1,2-a]piridin-3-il-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,87-1,95 (m, 1H), 2,19 - 2,28 (m, 1H), 3,03-3,07 (m, 1H), 3,12-3,24 (m, 2H), 3,35 - 3,40 (m, 1H), 4,43-4,48 (m, 1H), 7,09-7,12 (m, 1H), 7,39-7,45 (m, 2H), 7,73 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,71 (d, J = 7,0 Hz, 1H), ; APCI CLEM m/z 281 (M+H). Procedimiento A (Ejemplo 3).
49		6-Imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il-N-[(3R)-pirrolidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 2,13 - 2,27 (m, 1H), 2,43 - 2,58 (m, 1H), 3,34-3,41 (m, 1H), 3,45 - 3,59 (m, 2H), 3,65 - 3,73 (m, 1H), 4,70-4,80 (m, 1H), 7,79 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,85 (d, J = 4,0 Hz, 1H), ; APCI CLEM m/z 287 (M + H). Procedimiento A (Ejemplo 4).

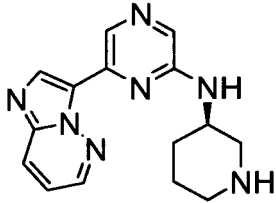
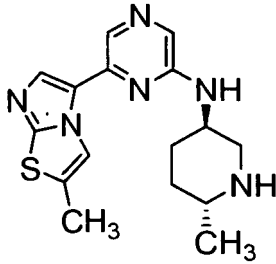
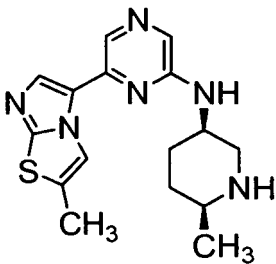
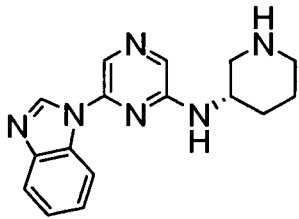
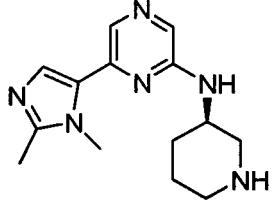
(Continúa)

Ej.	Estructura	Nombre, Datos y Procedimientos de Preparación
50		6-(6-Metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-[(3R)-pirrolidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,98 (s a, 1H), 2,33 (s a, 1H), 2,42 (s, 3H), 3,15 (s a, 3H), 3,37 (s a, 1H), 4,52 (s a, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,56 (s a, 1H), 7,76 (s a, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 9,63 (s, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 4, usar dicloropirazina).
51		6-(7-Metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-[(3R)-pirrolidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,86 - 1,92 (m, 1H), 2,25 - 2,31 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,90 - 2,97 (m, 1H), 3,01 - 3,09 (m, 1H), 3,10-3,20 (m, 1H), 4,44-4,59 (m, 1H), 6,95 (dd, J = 7,3, 1,8 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 9,68 (d, J = 7,3 Hz, 1H), ; APCI CLEM 295 (M + H). Procedimiento A, (Ejemplo 4, usar dicloropirazina).
52		6-(7-Metoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-[(3R)-pirrolidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,82 - 1,89 (m, 1H), 2,17-2,32 (m, 1H), 2,80 - 2,94 (m, 1H), 2,96 - 3,06 (m, 1H), 3,06 - 3,16 (m, 1H), 3,22 - 3,29 (m, 1H), 3,90 - 3,95 (m, 3H), 4,36 - 4,52 (m, 1H), 6,79 (dd, J = 7,7, 2,6 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 9,66 (d, J = 7,8 Hz, 1H). Procedimiento B (Ejemplo 10).
53		N-[(3R)-pirrolidin-3-il]-6-[7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirazin-2-amina. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,63 - 1,78 (m, 1H), 2,05 - 2,18 (m, 1H), 2,74 (dd, J = 11,3, 4,0 Hz, 1H), 2,80 - 2,89 (m, 1H), 2,91 - 2,99 (m, 1H), 3,09 - 3,20 (m, 1H), 4,23 - 4,37 (m, 1H), 7,36 - 7,48 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,96 (d, J = 7,3 Hz, 1H), ; APCI CLEM m/z 349 (M + H). Procedimiento A (Ejemplo 7)
54		6-Imidazo[1,2-a]piridin-3-il-N-(3-metilpiperidin-3-il)pirazin-2-amina. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,45 (s, 3H), 1,57 - 1,76 (m, 2H), 1,87-2,07 (m, 1H), 2,11 -2,23 (m, 1H), 2,79-2,92 (m, 1H), 2,92-3,02 (m, 1H), 3,09 - 3,24 (m, 1H), 3,91 -4,07 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,65 - 7,75 (m, 1H), 7,97 - 8,06 (m, 1H), 8,06 - 8,13 (m, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,61 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 9,36 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 9,60 (d, J = 14,4 Hz, 1H), ; CLEM m/z 309. Procedimiento A (Ejemplo 4)

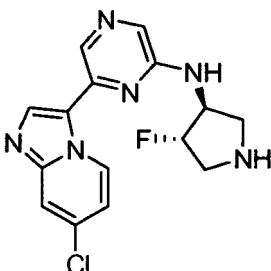
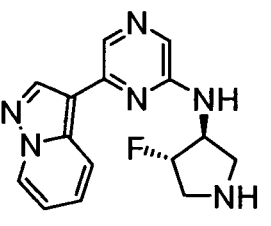
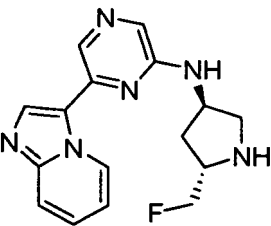
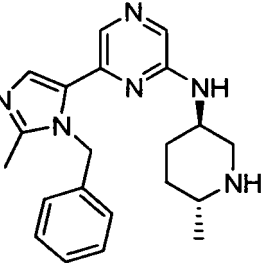
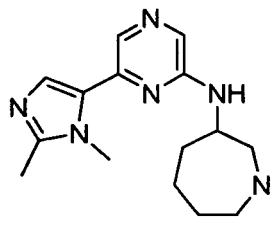
(Continúa)

Ej.	Estructura	Nombre, Datos y Procedimientos de Preparación
55		6-(6-Metoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-[(3R)-pirrolidin-3-il]pirazin-2-amina: RMN ¹ H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,80 - 1,86 (m, 2H), 1,95 - 1,99 (m, 1H), 2,02 - 2,06 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 3,31 - 3,37 (m, 1H), 5,99 (dd, J = 9,7,2,4 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 8,10 (d, J = 2,1 Hz, 1H); CLEM m/z 311 (M + H). Procedimiento A, (Ejemplo 7).
56		6-(7-Etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-[(3R)-pirrolidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,26 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,67 - 1,80 (m, 1H), 2,04 - 2,19 (m, 1H), 2,72 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 2,80 (dd, J = 11,3, 4,0 Hz, 1H), 2,85 - 2,95 (m, 1H), 2,95 - 3,05 (m, 1H), 3,09 - 3,20 (m, 1H), 4,24 - 4,39 (m, 1H), 7,02 (dd, J = 7,3, 1,8 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 9,69 (d, J = 7,3 Hz, 1H); CLEM m/z 309 (M + H). Procedimiento A (Ejemplo 7).
57		6-(6-Isopropilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-[(3R)-pirrolidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,23 - 1,37 (m, 6 H), 2,19 - 2,35 (m, 2H), 3,10 - 3,50 (m, 4H), 4,57 (s, 1H), 8,01 - 8,13 (m, 3H), 8,42 (s, 1H), 8,85 - 8,95 (m, 1H), 9,59 (s, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 7)
58		6-(5-Metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-[(3R)-pirrolidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN ¹ H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,73 - 1,94 (m, 1H), 2,22 (dd, J = 13,35, 7,55 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,88 (dd, J = 11,71, 4,91 Hz, 1H), 2,99 - 3,10 (m, 1H), 3,10 - 3,22 (m, 1H), 3,26 (dd, J = 11,96, 6,42 Hz, 1H), 4,42 (s, 1H), 6,80 (d, J = 6,80 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 8,81, 6,80 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 9,06 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,98 (s, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 4, usar dicloropirazina).
59		6-(2-Metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)-N-[(3R)-piperidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN ¹ H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,63 - 1,83 (m, 1H), 1,87 - 2,03 (m, 1H), 2,08 - 2,20 (m, 1H), 2,20 - 2,35 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 3,06 - 3,19 (m, 2H), 3,55 (dd, J = 12,5, 3,4 Hz, 1H), 4,23 - 4,42 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,22 - 8,44 (m, 2H), 8,53 (s, 1H); CLEM: M+1 315. Procedimiento A (Ejemplo 4)

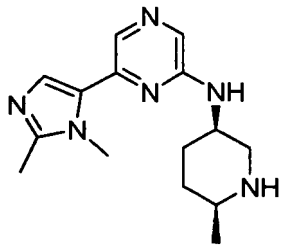
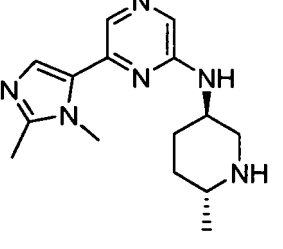
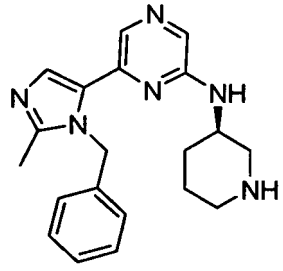
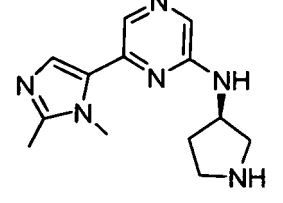
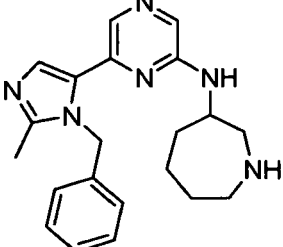
(Continúa)

Ej.	Estructura	Nombre, Datos y Procedimientos de Preparación
60		6-Imidazo[1,2-b]piridazin-3-il-N-[(3R)-piperidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,59 - 1,72 (m, 1H), 1,74-1,89 (m, 1H), 1,92 - 2,06 (m, 2H), 2,69 - 2,81 (m, 1H), 2,83 -3,01 (m, 1H), 3,21-3,30 (m, 1H), 3,53 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 4,26 (s a, 1H), 7,51 (dd, J = 9,1,4,5 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,37 (dd, J = 9,2, 1,6 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,86 (dd, J = 4,5, 1,5 Hz, 1H), 8,95 (s, 1H), 9,19 (d, J = 10,8 Hz, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 4).
61		Trans 6-(2-Metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)-N-(6-metilpiperidin-3-il)pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d6) δ ppm 1,31 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,40 -1,56 (m, 1H), 1,69-1,85 (m, 1H), 1,86 - 1,97 (m, 1H), 2,14 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,82 (c, J = 11,2 Hz, 1H), 3,13 - 3,29 (m, 1H), 3,41 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 4,26-4,46 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 9,26 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 9,90 (d, J = 10,6 Hz, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 4, se usó CBZ en lugar de Boc como grupo protector para el nitrógeno del anillo de la pare de la 3-amino piperidina)
62		Cis 6-(2-Metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)-N-(6-metilpiperidin-3-il)pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,31 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,71 -1,85 (m, 2H), 1,86 -1,98 (m, J = 4,5 Hz, 3H), 2,54 (s, 3H), 3,20 - 3,32 (m, 2H), 3,34 - 3,45 (m, 1H), 4,30 (s a, 1H), 7,92 (s, 2H), 8,15 (s a, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,35 - 8,43 (m, 1H), 9,04 - 9,41 (m, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 4, se usó CBZ en lugar de Boc como grupo protector del nitrógeno del anillo de la parte de 3-amino piperidina)
63		6-(1H-benzoimidazol-1-il)-N-[(3S)-piperidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,46 -1,60 (m, 1H), 1,59 -1,74 (m, 1H), 1,82 (ddd, J = 13,4, 3,8, 3,7 Hz, 1H), 1,89 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 2,10 - 2,21 (m, 1H), 2,53 (dd, J = 11,9, 9,8 Hz, 1H), 2,57 - 2,64 (m, 1H), 2,96 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 3,95-4,07 (m, 1H), 7,39 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,17 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H); CLEM: M+1 295. Procedimiento B (Ejemplo 1).
64		6-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-N-[(3R)-piperidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,48-1,64 (m, 1H), 2,67 (s, 3H) 2,74 - 2,84 (m, 1H), 2,85-2,96 (m, 1H), 3,07 - 3,25 (m, 2H) 3,27 - 3,37 (m, 1H), 3,42 (d, J = 7,55 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H) 4,10-4,29 (m, 1H), 7,76 (d, J = 6,29 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,15 (d, J = 3,78 Hz, 2H) 8,49 (s a, 1H), 9,39 (s a, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 4).

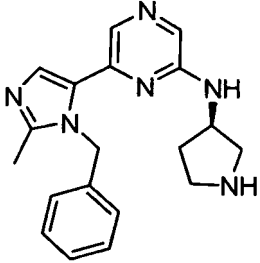
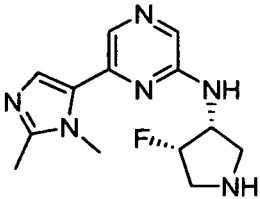
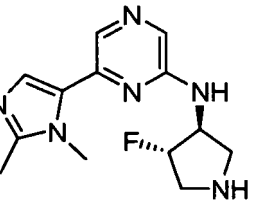
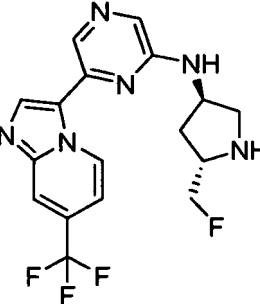
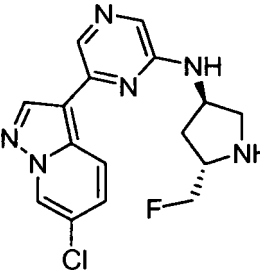
(Continúa)

Ej.	Estructura	Nombre, Datos y Procedimientos de Preparación
65		6-(7-Chloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-[(3S,4S)-4-fluoropirrolidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, D2O) δ ppm 3,58 (dd, J = 13,26, 2,91 Hz, 1H), 3,67 - 3,85 (m, 2H), 3,98 (dd, J = 13,14, 6,82 Hz, 1H), 4,85 (dd, J = 14,02, 3,92 Hz, 1H), 5,39 - 5,56 (m, 1H), 7,55 (dd, J = 7,45, 1,89 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,08 (d, J = 1,26 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 9,67 (d, J = 7,33 Hz, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 4).
66		N-[(3S,4S)-4-fluoropirrolidin-3-il]-6-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 3,44 - 3,74 (m, 3H), 3,88 (dd, J = 12,4, 5,8 Hz, 1H), 4,77 - 4,88 (m, 1H), 5,44 (d, J = 52,0 Hz, 1H), 7,01 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,43-8,69 (m, 3H); CLEM m/z 299 (M+H). Procedimiento E (Ejemplo 6).
67		N-[(3R,5S)-5-(fluorometil)pirrolidin-3-il]-6-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilpirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, MeOD): δ ppm 2,19-2,11 (m, 2H), 3,20-3,16 (m, 1H), 3,50-3,47 (m, 1H), 3,95-3,80 (m, 1H), 4,70-4,39 (m, 3H), 7,09-7,06 (t, 1H), 7,45-7,43 (t, 1H), 7,65-7,63 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,28, (s, 1H), 9,76-9,74 (d, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 26).
68		6-(1-Bencil-2-metil-1H-imidazol-5-il)-N-[(3R,6R)-6-metilpiperidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,98 -1,11 (m, 1H), 1,13 (d, J = 6,55 Hz, 3H) 1,31 -1,47 (m, 1H), 1,70 - 1,80 (m, 1H), 1,91 (s, 3H) 2,29 (s, 3H) 2,39 - 2,49 (m, 1H), 2,67 - 2,83 (m, 1H), 3,08 - 3,21 (m, 1H), 3,59 - 3,79 (m, 1H), 5,78 (dd, 2H) 7,08 (d, J = 7,05 Hz, 2H) 7,20 - 7,38 (m, 3H) 7,42 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,96 (s, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 4).
69		N-[6-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)pirazin-2-il]azepan-3-amina. RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,58 - 1,79 (m, 2H) 1,78 -1,95 (m, 5H) 2,04 - 2,17 (m, 1H), 2,42 (s, 3H) 2,96 - 3,14 (m, 3H) 3,88 (s, 3H) 4,10 - 4,31 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,95 (s, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 4).

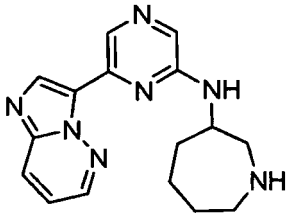
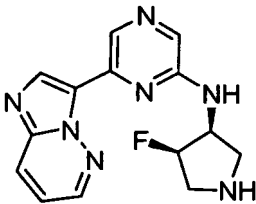
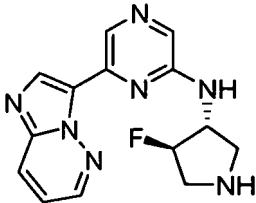
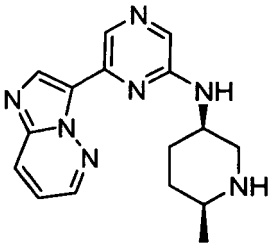
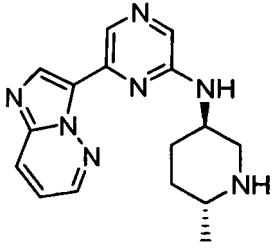
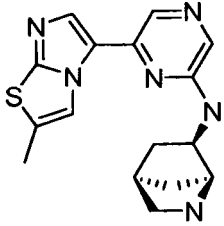
(Continúa)

Ej.	Estructura	Nombre, Datos y Procedimientos de Preparación
70		6-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-N-[(3R,6S)-6-metilpiperidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,27 (d, J = 6,55 Hz, 3H) 1,89 (s, 3H) 1,92 - 2,07 (m, 2H) 2,41 (s, 3H) 2,99 - 3,17 (m, 2H) 3,43- 3,55 (m, 2H) 3,86 (s, 3H) 4,08-4,18 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 8,01 (s, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 4).
71		6-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-N-[(3R,6R)-6-metilpiperidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,29 (d, J = 6,29 Hz, 3H) 1,47-1,65 (m, 2H) 1,96-2,05 (m, 1H), 2,10-2,21 (m, 1H), 2,41 (s, 3H) 3,03-3,17 (m, 1H), 3,53 - 3,60 (m, 1H), 3,85 (s, 3H) 4,05 - 4,18 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,94 (s, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 4).
72		6-(1-Bencil-2-metil-1H-imidazol-5-il)-N-[(3R)-piperidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,06 -1,32 (m, 2H) 1,52 (d, J = 14,60 Hz, 1H), 1,61 -1,72 (m, 1H), 2,20 - 2,23 (m, 3H) 2,63 - 2,73 (m, 1H), 2,81 (d, J = 12,09 Hz, 1H), 3,28 - 3,55 (m, 1H), 5,62 - 5,91 (m, 2H) 6,98 (t, J = 6,29 Hz, 3H) 7,27 - 7,33 (m, 2H) 7,46 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,99 (s, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 4).
73		6-(1,2-Dimetil-1H-imidazol-5-il)-N-[(3R)-pirrolidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,90 - 2,05 (m, 1H), 2,17 - 2,30 (m, 1H), 2,30 - 2,36 (m, 1H), 2,66 (s, 3H) 3,04 - 3,19 (m, 1H), 3,20 - 3,31 (m, 2H) 3,95 (s, 3H) 4,38 - 4,53 (m, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 9,36 (s a, 1H), 9,48 (s a, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 4).
74		N-[6-(1-bencil-2-metil-1H-imidazol-5-il)pirazin-2-il]azepan-3-amina. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,16-1,31 (m, 1H), 1,35 -1,44 (m, 1H), 1,45 -1,58 (m, J = 7,30 Hz, 3H) 1,58 - 1,67 (m, 1H), 1,87 (s, 3H) 2,56 - 2,64 (m, 1H), 2,64 - 2,77 (m, 2H) 3,56 - 3,66 (m, J = 8,56 Hz, 1H), 5,68 - 5,86 (m, 2H) 6,95 (t, J = 8,31 Hz, 3H) 7,26 - 7,32 (m, 2H) 7,44 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,96 (s, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 4).

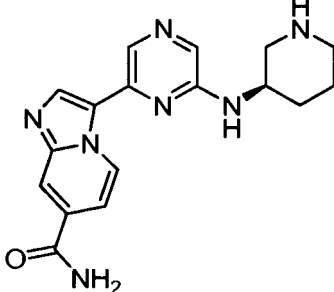
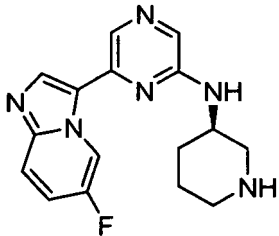
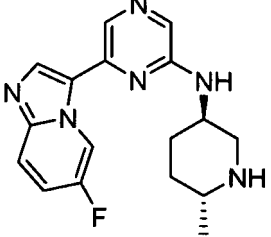
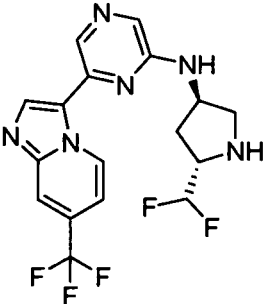
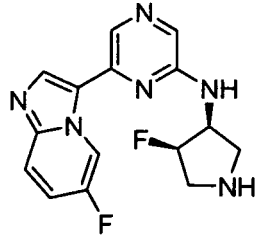
(Continúa)

Ej.	Estructura	Nombre, Datos y Procedimientos de Preparación
75		6-(1-Bencil-2-metil-1H-imidazol-5-il)-N-[(3R)-pirrolidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,41 -1,54 (m, 1H), 1,67 - 1,78 (m, 1H), 2,21 - 2,25 (m, 3H) 2,52 - 2,59 (m, 1H), 2,65 - 2,76 (m, 2H) 2,82 - 2,94 (m, 1H), 3,82 - 4,01 (m, J = 6,55 Hz, 1H), 5,76 (s, 2H) 6,96 (d, J = 7,05 Hz, 2H) 7,21 - 7,38 (m, 3H) 7,46 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 8,02 (s, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 4).
76		6-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-N-[(3R,4S)-4-fluoropirrolidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,90 (s, 1H), 2,33 (s, 3H) 3,01 (d, J = 15,61 Hz, 1H), 3,17 - 3,27 (m, 1H), 3,42 - 3,55 (m, 1H), 3,84 (s, 3H) 4,39 (d, J = 17,88 Hz, 1H), 5,13 (d, J = 52,12 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,11 (s, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 4).
77		6-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-N-[(3S,4S)-4-fluoropirrolidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,89 (s, 3H) 3,18-3,32 (m, 2H) 3,74 - 3,83 (m, 2H) 4,35 (s, 3H) 5,35 - 5,83 (m, 1H), 7,32 (d, J = 9,06 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,54 (s, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 4).
78		N-[(3R,5S)-5-(fluorometil)pirrolidin-3-il]-6-[7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, MeOD): δ ppm 2,47-2,24 (m, 2H), 3,48-3,30 (m, 1H), 3,70-3,62 (m, 1H), 4,22-4,09 (m, 1H), 4,79-4,56 (m, 3H), 7,34-7,32 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,42-8,39 (d, 2H), 9,88-9,86 (d, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 26).
79		6-(6-cloropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-N-[(3R,5S)-5-(fluorometil)pirrolidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, MeOD): δ ppm 2,12-2,04 (m, 2H), 3,03-3,09 (m, 1H), 3,44-3,40 (m, 1H), 3,81-3,70 (m, 1H), 4,62-4,40 (m, 3H), 7,41-7,38 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,55-8,52 (m, 2H), 8,76 (s, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 26).

(Continúa)

Ej.	Estructura	Nombre, Datos y Procedimientos de Preparación
80		N-(6-imidazo[1,2-b]piridazin-3-ilpirazin-2-il)azepan-3-amina, sal acetato. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,43 -1,75 (m, 4H) 1,88 (s, 3H) 1,90 - 2,02 (m, 1H), 2,63 - 2,73 (m, 1H), 2,79 (t, J = 5,79 Hz, 2H) 3,05 (dd, J = 13,47, 4,41 Hz, 1H), 3,93 - 4,14 (m, J = 7,05 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,05 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 9,19, 4,41 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,28 (dd, J = 9,32, 1,76 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,74 (dd, J = 4,53, 1,51 Hz, 1H), 8,83 (s, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 4).
81		N-[(3S,4R)-4-fluoropirrolidin-3-il]-6-imidazo[1,2-b]piridazin-3-ilpirazin-2-amina, sal acetato. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,83 (s, 3H) 2,52-2,67 (m, 1H), 2,94 (dd, J = 29,84,13,47 Hz, 1H), 4,13 - 4,38 (m, 1H), 4,97 - 5,40 (m, 1H), 7,24 - 7,39 (m, 2H) 7,99 (s, 1H), 8,23 (dd, J = 9,19,1,64 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,70(dd, J = 4,53, 1,51 Hz, 1H), 8,86 (s, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 4).
82		N-[(3R,4R)-4-fluoropirrolidin-3-il]-6-imidazo[1,2-b]piridazin-3-ilpirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,80 - 1,87 (m, 3H) 2,64 - 2,75 (m, 1H), 2,92 - 3,11 (m, 2H) 4,22 - 4,46 (m, 1H), 5,05 (d, J = 54,39 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 9,06, 4,53 Hz, 2H) 7,94 (s, 1H), 8,21 - 8,32 (m, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,75 (dd, J = 4,66, 1,64 Hz, 1H), 8,94 (s, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 4).
83		6-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il-N-[(3R,6S)-6-metilpiperidin-3-il]pirazin-2-amina, sal acetato. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,96 - 1,03 (m, 1H), 1,04 (d, J = 6,29 Hz, 3H) 1,27 - 1,50 (m, 2H) 1,57 - 1,72 (m, 1H), 1,89 (s, 3H) 1,91 - 1,96 (m, 1H), 2,59 - 2,69 (m, 1H), 2,84 (dd, J = 12,59, 2,77 Hz, 1H), 2,99 (d, J = 12,59 Hz, 1H), 3,95-4,08 (m, 1H), 7,14 (d, J = 7,05 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 9,19, 4,41 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,27 (dd, J = 9,32, 1,76 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,73 (dd, J = 4,41, 1,64 Hz, 1H), 8,83 (s, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 4).
84		6-Imidazo[1,2-b]piridazin-3-il-N-[(3R,6R)-6-metilpiperidin-3-il]pirazin-2-amina, sal acetato. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,02 (d, J = 6,29 Hz, 3H) 1,16 - 1,28 (m, 1H), 1,28 - 1,44 (m, 1H), 1,62 - 1,75 (m, 1H), 1,86 (s, 3H) 2,03 (d, J = 11,83 Hz, 1H), 2,22 - 2,34 (m, 1H), 3,19 - 3,35 (m, 1H), 3,67 - 3,90 (m, 1H), 7,05 (d, J = 7,30 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 9,19, 4,41 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,28 (dd, J = 9,19, 1,64 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,74 (dd, J = 4,53, 1,51 Hz, 1H), 8,83 (s, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 4).
85		(1S,4R,6R)-2-Aza-biciclo[2,2,1]hept-6-il-[6-(2-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-il)-pirazin-2-il]-amina. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d6) δ ppm 1,39 -1,51 (m, 1H), 1,73 -1,84 (m, 1H), 1,96 - 2,05 (m, 1H), 2,20 - 2,34 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,65 - 2,73 (m, 1H), 3,13 (s a, 2H), 4,17 (s a, 1H), 4,35-4,53 (m, 1H), 7,91 - 8,06 (m, 2H), 8,29-8,45 (m, 3H), 8,53 (s a, 1H), 9,80 (s a, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 7).

(Continúa)

Ej.	Estructura	Nombre, Datos y Procedimientos de Preparación
86		3-{6-[(3R)-piperidin-3-ilamino]pirazin-2-il}imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxamida. RMN 1H (400 MHz, MeOD): δ ppm 1,801-1,727 (m, 1H), 1,975-1,860 (m, 1H), 2,162-2,2,113 (m, 1H), 2,277-2,245 (m, 1H), 3,105-3,040 (m, 2H), 3,350-3,326 (m, 1H), 3,606-3,576 (d, 3H), 4,327-4,281 (m, 1H), 7,601-7,579 (m, 1H), 7,882 (s, 1H), 8,224 (s, 1H), 8,365-8,355 (d, 2H), 8,508 (s, 1H), 9,67 (d, 1H). Procedimiento F (Ejemplo 24)
87		6-(6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-[(3R)-piperidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,63 (d, J = 9,82 Hz, 1H), 1,80 (dd, J = 10,07, 3,78 Hz, 1H), 1,92 - 2,03 (m, 1H), 2,03 - 2,15 (m, 1H), 2,97 (d, J = 3,78 Hz, 2H) 3,18 (d, J = 18,38 Hz, 1H), 3,28 - 3,43 (m, 1H), 4,23 (s, 1H), 7,94 - 8,00 (m, 1H), 8,03 - 8,07 (m, 2H) 8,08 - 8,15 (m, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 9,36 (d, J = 3,27 Hz, 1H), 9,88 (s a, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 7).
88		6-(6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-[(3R,6R)-6-metilpiperidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,37 (d, 3H) 1,62- 1,76 (m, 2H) 2,07-2,18 (m, 1H), 2,25 - 2,39 (m, 1H), 2,68 (s, 1H), 2,93 (t, J = 11,96 Hz, 1H), 3,56 - 3,69 (m, 1H), 4,12 - 4,34 (m, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,11 (dd, J = 6,04, 1,51 Hz, 2H) 8,34 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 9,85 (d, J = 4,28 Hz, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 7).
89		N-[(3R,5S)-5-(difluorometil)pirrolidin-3-il]-6-[7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, MeOD): δ ppm 2,19-2,10 (m, 1H), 2,38-2,33 (m, 1H), 3,21-3,15 (m, 1H), 3,41-3,37 (m, 1H), 3,91-3,80 (m, 1H), 4,64-4,60 (m, 1H), 6,10-5,81 (m, 1H), 7,35-7,33 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,99-9,97 (d, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 7).
90		6-(6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-[(3S,4R)-4-fluoropirrolidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 3,12 (t, J = 10,83 Hz, 1H), 3,45 - 3,49 (m, 1H), 3,52 - 3,59 (m, 1H), 3,58 - 3,66 (m, 1H), 4,63 - 4,82 (m, 1H), 5,20 - 5,49 (m, 1H), 7,36 - 7,48 (m, 1H), 7,68 (dd, J = 9,69, 4,91 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 9,63 (dd, J = 5,16, 1,89 Hz, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 7).

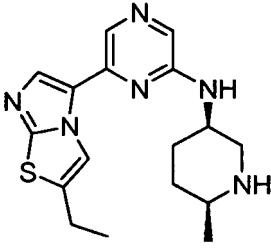
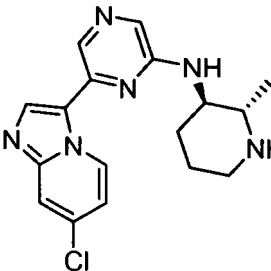
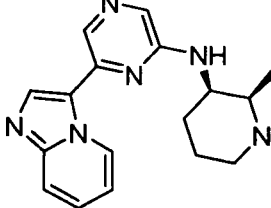
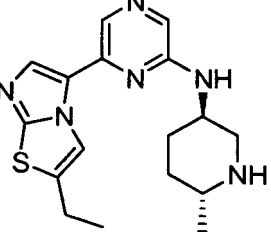
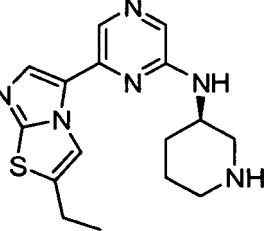
(Continúa)

Ej.	Estructura	Nombre, Datos y Procedimientos de Preparación
91		6-(6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-[(3R)-pirrolidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,72 -1,85 (m, 1H), 2,04 - 2,21 (m, 1H), 2,88 - 2,99 (m, 2H) 3,00 - 3,09 (m, 1H), 3,19 (dd, J = 11,46, 6,17 Hz, 1H), 4,26 -4,38 (m, 1H), 7,44 - 7,56 (m, 1H), 7,67 (d, J = 6,04 Hz, 1H), 7,76 - 7,81 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 9,88 (dd, J = 5,54, 2,27 Hz, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 7).
92		6-(6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-[(3S,4S)-4-fluoropirrolidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d6) δ ppm 2,77 (dd, J = 11,83, 4,28 Hz, 1H), 2,87 - 3,09 (m, 2H) 3,41 (dd, J = 11,83, 6,80 Hz, 1H), 4,15-4,39 (m, 1H), 5,06 (d, J = 52,88 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 4,78 Hz, 1H), 7,44 - 7,54 (m, 1H), 7,73 - 7,81 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 9,93 (dd, J = 5,54, 2,01 Hz, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 7).
93		6-(6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-[(3R,6S)-6-metilpiperidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d6) δ ppm 1,15 (d, J = 6,29 Hz, 3H) 1,48 -1,65 (m, 2H) 1,71 -1,86 (m, 1H), 1,90 (ninguno, 1H), 1,97 (d, J = 13,09 Hz, 1H), 2,91 (s a, 1H), 3,05 (dd, J = 12,72, 2,64 Hz, 1H), 3,22 (d, J = 12,59 Hz, 1H), 3,93 - 4,22 (m, 1H), 7,44 - 7,51 (m, 1H), 7,52 - 7,57 (m, 1H), 7,80 (dd, J = 9,82, 5,54 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 9,75 (dd, J = 5,54, 2,27 Hz, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 7).
94		6-(6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-[(2R,3R)-2-metilpiperidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d6) δ ppm 1,05 (d, J = 6,55 Hz, 3H) 1,29 -1,48 (m, 1H), 1,55 -1,71 (m, 2H) 2,01 (d, J = 7,81 Hz, 1H), 2,58 - 2,73 (m, 1H), 2,87 - 3,09 (m, 2H) 4,00 (d, J = 5,79 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,31 Hz, 1H), 7,42 - 7,54 (m, 1H), 7,74 - 7,84 (m, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 9,78 (dd, J = 5,41, 2,14 Hz, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 7).
95		6-(6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-[(2S,3R)-2-metilpiperidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d6) δ ppm 1,09 (d, J = 6,04 Hz, 3H) 1,19 -1,37 (m, 1H), 1,46 -1,61 (m, 1H), 1,63 - 1,73 (m, 1H), 2,17 (d, J = 9,57 Hz, 1H), 2,58 - 2,67 (m, 1H), 2,94 (d, J = 12,09 Hz, 1H), 3,48 (d, J = 8,06 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,56 Hz, 1H), 7,45 - 7,55 (m, 1H), 7,76 - 7,85 (m, 2H) 8,33 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 9,86 (dd, J = 5,41, 2,14 Hz, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 7).
96		6-(2-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)-N-[(2R,3R)-2-metilpiperidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d6) δ ppm 1,03 (d, J = 6,55 Hz, 3H) 1,31 - 1,44 (m, 1H), 1,63 (d, J = 9,06 Hz, 2H) 1,89 (s, 3H) 1,90 - 1,98 (m, J = 5,04 Hz, 1H), 2,59 - 2,68 (m, 1H), 2,90 - 3,07 (m, 2H) 3,98 (d, J = 5,79 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,81 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,23 (s a, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 7).

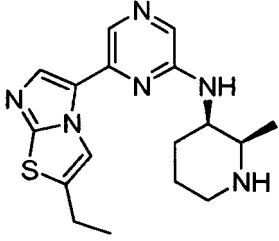
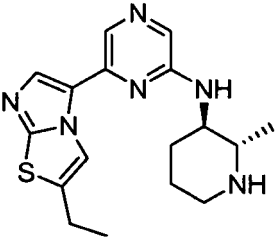
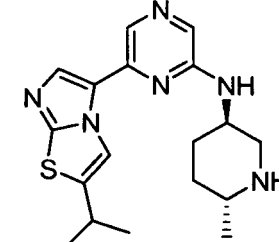
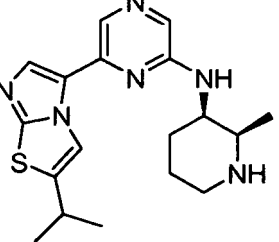
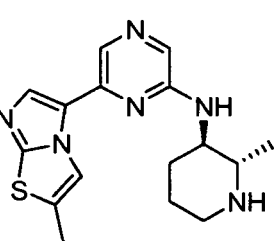
(Continúa)

Ej.	Estructura	Nombre, Datos y Procedimientos de Preparación
97		6-(2-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)-N-[(2S,3R)-2-metilpiperidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d6) δ ppm 1,07 (d, J = 6,04 Hz, 3H) 1,16 - 1,32 (m, 1H), 1,45 - 1,61 (m, 1H), 1,65 - 1,75 (m, 1H), 1,89 (s, 3H) 2,07 - 2,21 (m, 1H), 2,56 - 2,63 (m, 1H), 2,95 (d, J = 12,09 Hz, 1H), 3,28 - 3,55 (m, 1H), 7,11 (d, J = 8,06 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,30 (s a, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 7).
98		N-(3-metilpirrolidin-3-il)-6-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,65 (s, 1H), 1,90 (s, 3H) 1,92 - 2,13 (m, 4H) 2,40 - 2,52 (m, 3H) 2,92 (t, J = 6,3 Hz, 2H) 3,14 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,36 - 3,46 (m, 2H) 4,02 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 4,25 - 4,43 (m, 2H) 7,37 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,02 (s, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 7).
99		6-imidazo[1,2-a]piridin-3-il-N-(3-metilpirrolidin-3-il)pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,74 (s, 2H) 1,90 (s, 3H) 2,06 - 2,22 (m, 2H) 3,15 - 3,25 (m, 1H), 3,36 - 3,45 (m, 2H) 3,95 - 4,08 (m, 1H), 7,06 - 7,19 (m, 1H), 7,43 - 7,52 (m, 1H), 7,65 - 7,73 (m, 1H), 7,83 - 7,88 (m, 1H), 8,19 - 8,23 (m, 1H), 8,29 - 8,34 (m, 1H), 9,40 - 9,60 (m, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 7).
100		6-(6-cloropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-N-[(3R,5S)-5-(difluorometil)pirrolidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, MeOD): δ ppm 2,00-1,95 (m, 1H), 2,24-2,17 (m, 1H), 3,03-2,98 (m, 1H), 3,23-3,18 (m, 1H), 3,72-3,65 (m, 1H), 4,49-4,47 (m, 1H), 5,91-5,63 (m, 1H), 7,30-7,28 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,44-8,39 (m, 2H), 8,64 (s, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 7).
101		6-imidazo[1,2-a]piridin-3-il-N-[(2S,3R)-2-metilpiperidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, ÓXIDO DE DEUTERIO) δ ppm 1,29 (d, J = 6,57 Hz, 3H) 1,45 - 1,63 (m, 1H), 1,67 - 1,86 (m, 1H), 1,97 (dd, J = 11,75, 2,91 Hz, 1H), 2,07 - 2,22 (m, 1H), 2,94 (td, J = 12,76, 3,03 Hz, 1H), 3,12 - 3,28 (m, 1 H) 3,34 (d, J = 12,63 Hz, 1H), 4,08 (td, J = 10,67, 3,92 Hz, 1H), 7,37 - 7,56 (m, 1H), 7,90 (d, J = 5,31 Hz, 3H) 8,12 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 9,48 (d, J = 7,07 Hz, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 4).
102		6-(7-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-[(2R,3R)-2-metilpiperidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, ÓXIDO DE DEUTERIO) δ ppm 1,23 (d, J = 6,82 Hz, 3H) 1,73 - 1,87 (m, 1H), 1,93 (s a, 3 H) 2,99-3,17 (m, 1H), 3,23-3,39 (m, 1H), 3,65 - 3,81 (m, 1H), 4,38 - 4,51 (m, 1H), 7,53 (d, J = 7,07 Hz, 1H), 7,91 - 8,10 (m, 2H) 8,12-8,25 (m, 1H), 8,35 (s, 1H), 9,47 (d, J = 7,33 Hz, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 7).

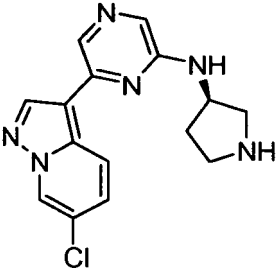
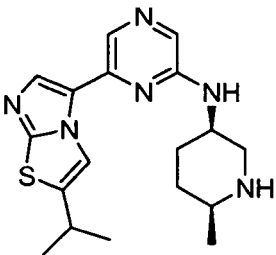
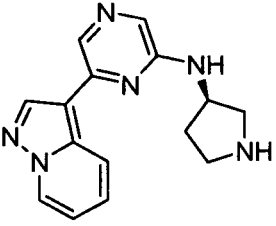
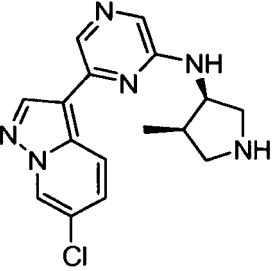
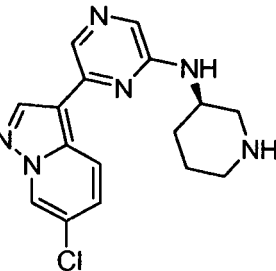
(Continúa)

Ej.	Estructura	Nombre, Datos y Procedimientos de Preparación
103		6-(2-etilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)-N-[(3R,6S)-6-metilpiperidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d6) δ ppm 1,03 (d, J = 6,29 Hz, 3H) 1,20 -1,40 (m, 6 H) 1,41 -1,51 (m, 1H), 1,90-2,02 (m, 1H), 2,79 - 2,93 (m, 3H) 3,00 (d, J = 13,09 Hz, 1H), 3,88 - 4,01 (m, J = 9,06 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,55 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,81 Hz, 2H) 8,17 (s, 1H), 8,26 (s, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 7).
104		6-(7-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-[(2S,3R)-2-metilpiperidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, ÓXIDO DE DEUTERIO) δ ppm 1,34 (d, J = 6,57 Hz, 3H) 1,48 - 1,69 (m, 1H), 1,72- 1,90 (m, 1H), 1,94-2,08 (m, 1H), 2,10 - 2,27 (m, 1H), 2,87 - 3,09 (m, 1H), 3,19 - 3,33 (m, 1H), 3,39 (d, J = 12,63 Hz, 1H), 4,01 - 4,22 (m, 1H), 7,49 - 7,68 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 9,52 (d, J = 7,33 Hz, 4H). Procedimiento A (Ejemplo 7).
105		6-imidazo[1,2-a]piridin-3-il-N-[(2R,3R)-2-metilpiperidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, ÓXIDO DE DEUTERIO) δ ppm 1,21 (d, J = 7,07 Hz, 3H) 1,69 - 1,84 (m, 1H), 1,85 - 2,02 (m, 3H) 2,97 - 3,12 (m, 1H), 3,20 - 3,34 (m, 1H), 3,63 - 3,78 (m, 1H), 4,36 - 4,51 (m, 1H), 7,47 (t, J = 6,82 Hz, 1H), 7,84 - 8,03 (m, 3H) 8,15 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 9,46 (d, J = 7,07 Hz, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 4).
106		6-(2-etilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)-N-[(3R,6R)-6-metilpiperidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,29 (s, 1H), 1,30 (s, 3H) 1,32 (s, 2H) 1,41 1,58 (m, 1H), 1,67- 1,84 (m, 1H), 1,86 - 1,99 (m, 1H), 2,15 (d, J = 13,60 Hz, 1H), 2,74-2,88 (m, J = 11,58 Hz, 1H), 3,01 -3,11 (m, 2H) 3,15 - 3,26 (m, J = 9,57 Hz, 1H), 3,38 (d, J = 11,08 Hz, 1H), 4,32 - 4,43 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 9,24 - 9,42 (m, 1H), 9,90 (d, J = 12,34 Hz, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 7).
107		6-(2-etilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)-N-[(3R)-piperidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,31 (t, 3H) 1,39 - 1,59 (m, 2H) 1,64 - 1,77 (m, 1H), 1,98 - 2,05 (m, J = 9,06 Hz, 1H), 2,45 (dd, J = 11,46, 8,94 Hz, 1H), 2,81 -2,91 (m, 3H) 3,16 (d, J = 11,58 Hz, 1H), 3,69 - 3,90 (m, J = 3,02 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 7,30 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,32 (s, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 7).

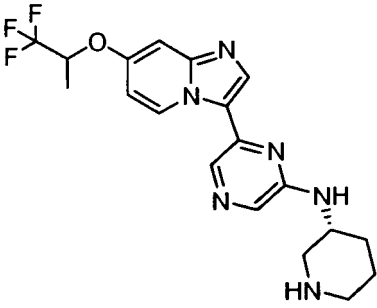
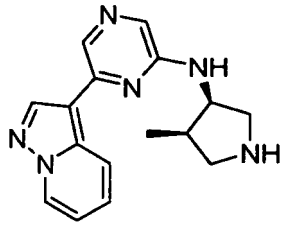
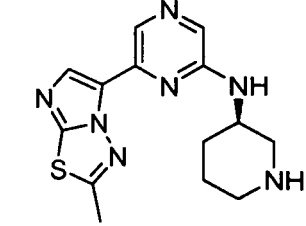
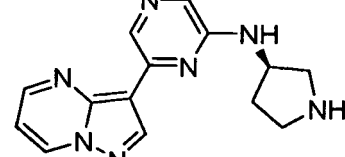
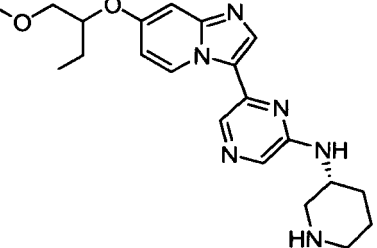
(Continúa)

Ej.	Estructura	Nombre, Datos y Procedimientos de Preparación
108		6-(2-etilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)-N-[(2R,3R)-2-metilpiperidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d6) δ ppm 1,01 (d, J = 6,55 Hz, 3H) 1,30 (t, J = 7,43 Hz, 3H) 1,34 - 1,42 (m, 1H), 1,51 -1,68 (m, 2H) 1,91 - 2,03 (m, 1H), 2,56 - 2,65 (m, 1H), 2,84 (c, 2H) 2,90 - 3,00 (m, 2H) 3,97 (d, J = 2,52 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,06 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,25 (s, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 7).
109		6-(2-etilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)-N-[(2S,3R)-2-metilpiperidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d6) δ ppm 1,14 (d, J = 6,29 Hz, 3H) 1,32 (t, J = 7,43 Hz, 3H) 1,48 - 1,68 (m, 1H), 1,69- 1,82 (m, 1H), 2,08 - 2,18 (m, J = 12,34 Hz, 1H), 2,61 - 2,71 (m, 1H), 2,73 - 2,82 (m, 1H), 2,87 (c, 2H) 3,05 (d, J = 12,34 Hz, 1H), 3,67 (d, J = 12,34 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,31 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,28 (s, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 7).
110		6-(2-isopropilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)-N-[(3R,6R)-6-metilpiperidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d6) δ ppm 1,03 (d, J = 6,29 Hz, 3H) 1,14-1,28 (m, J = 13,85 Hz, 1H), 1,27 - 1,35 (m, 1H), 1,37 (d, J = 6,80 Hz, 6 H) 1,73 (d, J = 12,59 Hz, 1H), 2,05 (d, J = 13,35 Hz, 1H), 2,38 (t, J = 10,70 Hz, 1H), 2,58 - 2,70 (m, 1H), 3,09 - 3,23 (m, 1H), 3,69 - 3,85 (m, 1H), 7,10 (d, J = 7,55 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,33 (s, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 7).
111		6-(2-isopropilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)-N-[(2R,3R)-2-metilpiperidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d6) δ ppm 1,24 (d, J = 6,80 Hz, 3H) 1,33 (d, 6 H) 1,59 - 1,69 (m, J = 6,04 Hz, 1H), 1,70 - 1,82 (m, 1H), 1,83 - 2,00 (m, 2H) 2,95 (t, J = 11,83 Hz, 1H), 3,14 - 3,27 (m, 3H) 3,46 - 3,59 (m, 1H), 4,15 - 4,39 (m, 1H), 7,61 (d, J = 8,06 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,25 (s, 2H). Procedimiento A (Ejemplo 7).
112		6-(2-isopropilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)-N-[(2S,3R)-2-metilpiperidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d6) δ ppm 1,31 (d, J = 6,55 Hz, 3H) 1,34 (d, 6 H) 1,38- 1,51 (m, 1H), 1,66 - 1,97 (m, 2H) 2,07 - 2,25 (m, 1H), 2,76 - 3,00 (m, 1H), 3,05-3,21 (m, 1H), 3,34 - 3,42 (m, 1H), 3,90-4,10 (m, 1H), 7,32 (d, J = 8,31 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,24 (s, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 7).

(Continúa)

Ej.	Estructura	Nombre, Datos y Procedimientos de Preparación
113		6-(6-cloropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-N-[(3R)-pirrolidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 1,820- 1,711 (m, 1H), 2,308-2,289 (m, 1H), 3,041-2,958 (m, 2H), 3,167-3,132 (m, 1H), 3,302-3,259 (m, 1H), 4,433-4,417 (m, 1H), 4,778-4,763 (d, 1H), 7,237-7,233 (d, 1H), 7,713 (s, 1H), 8,229 (s, 1H), 8,386 (s, 1H), 8,417-8,393 (d, 1H), 8,552-8,549 (d, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 7).
114		6-(2-isopropilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)-N-[(3R,6S)-6-metilpiperidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- d ₆) δ ppm 1,04 (d, J = 6,29 Hz, 3H) 1,33 (d, J = 6,80 Hz, 6 H) 1,42 -1,52 (m, 1H), 1,59 - 1,78 (m, 1H), 1,93 - 2,03 (m, 1H), 2,59 - 2,74 (m, 1H), 2,87 (dd, J = 12,46, 2,64 Hz, 1H), 3,05 (d, J = 12,34 Hz, 1H), 3,11 - 3,22 (m, 1H), 3,90 - 4,03 (m, 1H), 7,13 (d, J = 7,30 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,24 (d, J = 1,26 Hz, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 7).
115		6-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-N-[(3R)-pirrolidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN ¹ H (400 MHz, MeOD): δ ppm 2,231-2,199 (m, 1H), 2,510-2,459 (m, 1H), 3,570-3,306 (m, 3H), 3,710-3,665 (m, 1H), 4,773-4,732 (m, 1H), 7,037-7,000 (m, 1H), 7,442-7,403 (m, 1H), 7,734 (s, 1H), 8,239 (s, 1H), 8,435-8,413 (d, 1H), 8,533 (s, 1H), 8,614-8,596 (d, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 4).
116		6-(6-cloropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-N-[(3R,4R)-4-metilpirrolidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 1,059-1,041 (m, 3H), 2,544-2,488 (m, 1H), 2,764-2,743 (m, 1H), 2,991-2,952 (m, 1H), 3,355-3,308 (m, 1H), 3,469-3,426 (m, 1H), 4,552-4,524 (m, 1H), 4,919-4,902 (m, 1H), 7,239-7,234 (d, 1H), 7,756 (s, 1H), 8,211 (s, 1H), 8,384-8,358 (m, 2H), 8,549-8,547 (d, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 4).
117		6-(6-cloropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-N-[(3R)-piperidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 1,719-1,700 (m, 2H), 2,012-1,910 (m, 1H), 2,898-2,760 (m, 3H), 3,249-3,220 (d, 1H), 4,015-4,007 (m, 1H), 5,004-4,996 (m, 1H), 7,240-7,236 (d, 1H), 7,717 (s, 1H), 8,184 (s, 1H), 8,409-8,380 (m, 2H), 8,543 (s, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 4).

(Continúa)

Ej.	Estructura	Nombre, Datos y Procedimientos de Preparación
118		N-[(3R)-piperidin-3-yl]-6-[7-(2,2,2-trifluoro-1-methyletoxy)imidazo[1,2-a]piridin-3-yl]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, DMSO): δ ppm 1,220-1,375 (m, 5H), 1,648 (m, 1H), 1,922-2,022 (m, 1H), 2,402-2,492 (m, 1H), 2,824-2,898 (d, 1H), 3,116-3,158 (d, 2H), 3,726 (s, 1H), 4,093 (s, 0,324H), 5,467-5,531 (m, 1H), 6,892-6,917 (dd, 1H), 7,083-7,102 (d, 1H), 7,406-7,412 (s, 1H), 7,755 (s, 1H), 8,210-8,252 (d, 2H), 9,654-9,673 (d, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 32).
119		N-[(3R,4R)-4-metilpirrolidin-3-yl]-6-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ylpirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, CDCl3): δ ppm 1,061-1,043 (m, 3H), 2,547-2,511 (m, 1H), 2,748-2,700 (m, 1H), 2,970-2,930 (m, 1H), 3,349-3,303 (m, 1H), 3,475-3,433 (m, 1H), 4,559-4,529 (m, 1H), 4,788-4,469 (m, 1H), 6,885-6,851 (m, 1H), 7,303-7,286 (d, 1H), 7,730 (s, 1H), 8,233 (s, 1H), 8,410 (s, 1H), 8,410-8,394 (d, 1H), 8,521-8,504 (d, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 4).
120		6-(2-metilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-yl)-N-[(3R)-piperidin-3-yl]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,50 - 1,71 (m, 1H), 1,72 - 1,88 (m, 1H), 1,88 - 2,06 (m, 2H), 2,72 - 2,81 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,91 (d, J = 14,60 Hz, 1H), 3,22 (d, J = 10,58 Hz, 1H), 3,41 (d, J = 20,40 Hz, 1H), 3,46 - 3,60 (m, J = 11,83 Hz, 1H), 4,09 - 4,23 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,51 (s, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 7).
121		6-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-yl-N-[(3R)-pirrolidin-3-yl]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, DMSO): δ ppm 1,945-1,929 (m, 1H), 2,332-2,241 (m, 1H), 3,093-3,052 (m, 1H), 3,236-3,172 (m, 2H), 3,552-3,506 (m, 1H), 4,486-4,473 (m, 1H), 7,209-7,181 (m, 1H), 7,699-7,386 (d, 1H), 7,818 (s, 1H), 8,771-8,758 (m, 2H), 8,816 (s, 1H), 9,250-9,229 (m, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 23).
122		6-{7-[1-(metoximetil)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-yl}-N-[(3R)-piperidin-3-yl]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, DMSO): δ ppm 0,902-0,996 (t, 3H), 1,467-1,888 (m, 8H), 1,998-2,067 (d, 2H), 2,926-2,957 (m, 2H), 3,510-3,557 (m, 3H), 3,959 (s, 1H), 4,625-4,649 (m, 1H), 6,792-6,812 (d, 1H), 7,144 (s, 2H), 7,716 (s, 1H), 8,206-8,369 (m, 3H), 9,545-9,565 (d, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 32).

(Continúa)

Ej.	Estructura	Nombre, Datos y Procedimientos de Preparación
123		(1S,4R,6R)-N-(6-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilpirazin-2-il)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-6-amina. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,21 (d, J = 9,82 Hz, 1H), 1,64 (d, J = 1,26 Hz, 1H), 1,79 (d, J = 10,07 Hz, 1H), 2,19 (t, J = 11,71 Hz, 1H), 2,79 (d, J = 9,57 Hz, 1H), 2,96 (d, J = 9,57 Hz, 1H), 3,75 (s, 1H), 4,22 (d, J = 7,05 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 6,80 Hz, 1H), 7,29 - 7,54 (m, 2H) 7,72 (d, J = 9,06 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,36 (d, J = 3,27 Hz, 2H) 9,69 (d, J = 6,80 Hz, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 7).
124		(1S,4R,6R)-N-[6-(7-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirazin-2-il]-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-6-amina. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d ₆) δ ppm 1,11-1,28 (m, 1H), 1,60 (d, J = 11,58 Hz, 1H), 1,79 (d, J = 10,32 Hz, 1H), 2,10-2,25 (m, 1H), 2,77 (d, J = 9,57 Hz, 1H), 2,96 (d, J = 9,57 Hz, 1H), 3,73 (s, 1H), 3,89 (s, 3H) 4,10 - 4,22 (m, 1H), 6,82 (dd, J = 7,68, 2,64 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 2,52 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 6,04 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 9,54 (d, J = 7,81 Hz, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 7).
125		(1S,4R,6R)-N-[6-(2-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)pirazin-2-il]-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-6-amina. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,09 (d, J = 15,61 Hz, 1H), 1,45 - 1,62 (m, 1H), 1,68 - 1,78 (m, J = 9,32 Hz, 1H), 2,06 - 2,20 (m, 1H), 2,48 (d, J = 1,26 Hz, 3H) 2,64 - 2,71 (m, 1H), 2,82 - 2,94 (m, J = 9,82 Hz, 1H), 3,51 - 3,63 (m, 1H), 4,09 - 4,22 (m, J = 9,82 Hz, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,28 (d, J = 1,51 Hz, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 7).
126		(1S,4R,6R)-N-[6-(6-fluorimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirazin-2-il]-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-6-amina. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,05 - 1,21 (m, 1H), 1,51 - 1,68 (m, 2H) 2,07 - 2,23 (m, 1H), 2,39 - 2,46 (m, 1H), 2,59 - 2,70 (m, 1H), 2,83 - 2,94 (m, 1H), 3,53 - 3,60 (m, 1H), 3,99 - 4,18 (m, 1H), 7,29 (d, J = 6,55 Hz, 1H), 7,45 - 7,56 (m, 1H), 7,79 (dd, J = 9,82, 5,54 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,85 (dd, J = 5,67, 2,14 Hz, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 7).
127		(1S,4R,6R)-N-[6-(2-isopropilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)pirazin-2-il]-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-6-amina. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,88 - 1,00 (m, 1H), 1,25 (d, J = 6,55 Hz, 6 H) 1,39 -1,51 (m, 2H) 2,03 (t, J = 15,23 Hz, 1H), 2,20 - 2,35 (m, 1H), 2,49 - 2,55 (m, 1H), 2,68 - 2,82 (m, 1H), 3,95 - 4,14 (m, 1H), 7,08 (d, J = 7,05 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,19 (s, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 7).

(Continúa)

Ej.	Estructura	Nombre, Datos y Procedimientos de Preparación
128		(1S,4R,6R)-N-[6-(2-etilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)pirazin-2-il]-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-6-amina. RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,94 - 1,05 (m, 1H), 1,27 (t, J = 7,43 Hz, 3H) 1,44 -1,51 (m, 1H), 1,53 - 1,62 (m, 1H), 1,98 - 2,14 (m, 1H), 2,32 - 2,36 (m, 1H), 2,56 (d, J = 8,81 Hz, 1H), 2,74 - 2,87 (m, 3H) 4,08 (d, J = 6,80 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 7,30 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,25 (s, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 7).
129		6-(7-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-[(3R,4R)-4-metilpirrolidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN ¹ H (400 MHz, ÓXIDO DE DEUTERIO) δ ppm 1,06 (d, J = 7,07 Hz, 3H) 2,59 - 2,83 (m, 1H), 3,04 - 3,23 (m, 1H), 3,31 - 3,50 (m, 1H), 3,50 - 3,62 (m, 1H), 3,63 - 3,75 (m, 1H), 4,08 (d, J = 7,33 Hz, 0H) 7,53 (dd, J = 7,45, 1,89 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,07 (d, J = 1,52 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,53 (d, J = 7,58 Hz, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 7).
130		N-[(3R,4R)-4-(fluorometil)pirrolidin-3-il]-6-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilpirazin-2-amina. RMN ¹ H (400 MHz, MeOD) δ ppm 2,99 - 3,18 (m, 1H), 3,42 (dd, J = 11,37, 7,33 Hz, 1H), 3,56 (dd, J = 12,13, 6,82 Hz, 1H), 3,70 - 3,88 (m, 2H) 4,57 - 4,82 (m, 2H) 5,15 (c, J = 7,07 Hz, 1H), 7,75 (t, J = 6,82 Hz, 1H), 8,02 - 8,19 (m, 2H) 8,21 (s a, 1H), 8,48 (s a, 1H), 8,78 (s, 1H), 9,91 (d, J = 6,82 Hz, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 4).
131		6-imidazo[1,2-a]piridin-3-il-N-[(2S,3R)-2-metilpiperidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,11 (d, J = 6,29 Hz, 3H) 1,19-1,38 (m, 2H) 1,48 - 1,64 (m, 1H), 1,71 (d, J = 12,59 Hz, 1H), 2,11 (d, J = 9,06 Hz, 1H), 2,55 - 2,73 (m, 2H) 2,99 (d, J = 11,58 Hz, 1H), 7,05 - 7,20 (m, 2H) 7,31 - 7,48 (m, 1H), 7,72 (d, J = 9,06 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 9,75 (d, J = 6,80 Hz, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 4).
132		6-imidazo[1,2-a]piridin-3-il-N-[(2R,3S)-2-metilpiperidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,09 (d, J = 6,04 Hz, 3H) 1,18 - 1,38 (m, 1H), 1,47 - 1,60 (m, 1H), 1,69 (d, J = 12,59 Hz, 1H), 1,99-2,26 (m, 1H), 2,54 - 2,77 (m, 2H) 2,96 (d, J = 11,58 Hz, 1H), 6,87 - 7,17 (m, 2H) 7,40 (dd, J = 8,31, 7,30 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 9,06 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 9,76 (d, J = 7,30 Hz, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 4).

(Continúa)

Ej.	Estructura	Nombre, Datos y Procedimientos de Preparación
133		6-(2-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)-N-[(2S,3R)-2-metilpiperidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d6) δ ppm 1,05 (d, J = 6,29 Hz, 3H) 1,16 -1,33 (m, 1H), 1,42 -1,58 (m, 1H), 1,67 (d, J = 12,84 Hz, 1H), 2,01 - 2,18 (m, 1H), 2,52 - 2,59 (m, 2H) 2,91 (d, J = 11,83 Hz, 1H), 3,26 (s, 3H) 3,38 - 3,47 (m, 2H) 6,92 - 7,18 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,31 (d, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 7).
134		6-(2-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)-N-[(2R,3S)-2-metilpiperidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d6) δ ppm 1,05 (d, J = 6,29 Hz, 3H) 1,16 -1,30 (m, 1H), 1,45 -1,58 (m, 1H), 1,63- 1,78 (m, 1H), 2,04 - 2,20 (m, 1H), 2,92 (d, J = 13,60 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,56 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,31 (s, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 7).
135		6-(6-metilimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-N-[(3R)-piperidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,53 -1,70 (m, 1H), 1,74 - 1,89 (m, 1H), 1,92 - 2,04 (m, 1H), 2,08 - 2,20 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,92 - 3,07 (m, 2H), 3,13 - 3,25 (m, 1H), 3,38 - 3,41 (m, 1H), 4,26 (s a, 1H), 7,73 (s a, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 9,20 (s, 2H), 9,35 (s, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 7).
136		N-[(3R)-pirrolidin-3-il]-6-[7-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, DMSO): δ ppm 1,541-1,556 (d, 3H), 1,753-1,844 (m, 1H), 2,171-2,393 (m, 1H), 2,910-3,276 (m, 4H), 4,476 (s, 1H), 5,540-5,602 (m, 1H), 6,934-6,992 (m, 1H), 7,402-7,564 (m, 2H), 7,841-7,859 (m, 1H), 8,339-8,403 (m, 2H), 9,711-9,730 (d, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 32).
137		3-{6-[(3R)-piperidin-3-ilamino]pirazin-2-il}imidazo[1,2-a]piridin-7-ol. RMN 1H (400 MHz, DMSO): δ ppm 1,435-1,523 (m, 2H), 1,692-1,702 (s, 1H), 2,0240-2,029 (d, 1H), 2,840-2,870 (d, 2H), 3,182-3,341 (m, 2H), 3,930 (s, 1H), 6,706-6,724 (d, 1H), 6,828 (s, 1H), 7,033-7,050 (d, 1H), 7,724 (s, 1H), 8,159 (s, 1H), 8,236 (s, 1H), 9,514-9,609 (d, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 7).

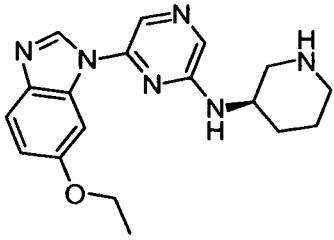
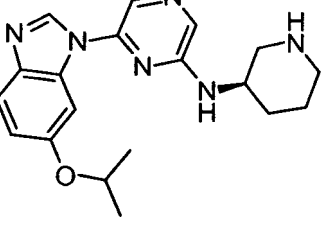
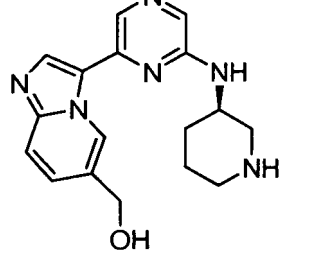
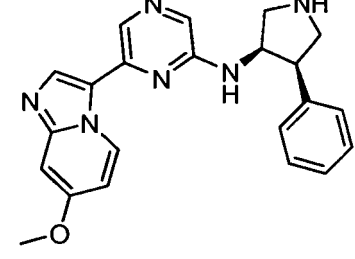
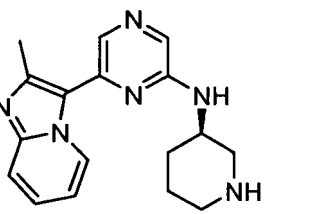
(Continúa)

Ej.	Estructura	Nombre, Datos y Procedimientos de Preparación
138		6-imidazo[1,2-a]piridin-3-il-N-[(2R,3R)-2-metilpiperidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,16 (t, J = 7,30 Hz, 2H) 1,22 (d, J = 6,55 Hz, 3H) 1,60 - 1,73 (m, 1H), 1,76 - 1,97 (m, 2H) 2,80 - 3,01 (m, 2H) 4,18 - 4,43 (m, 1H), 7,14 (d, J = 7,05 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 6,80 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 7,81 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 9,32 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,36 (s, 2H) 9,64 (d, J = 7,05 Hz, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 4).
139		6-imidazo[1,2-a]piridin-3-il-N-[(2S,3S)-2-metilpiperidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,10 - 1,23 (m, 5H) 1,48 - 1,64 (m, 1H), 1,67 - 1,83 (m, 2H) 1,84 - 1,94 (m, J = 8,31 Hz, 1H), 2,88 (c, J = 7,30 Hz, 2H) 3,10 (d, J = 12,59 Hz, 1H), 4,23 (s, 1H), 7,10 (t, J = 6,80 Hz, 1H), 7,24 - 7,44 (m, 2H) 7,68 (d, J = 9,06 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,32 (d, J = 5,79 Hz, 2H) 9,62 (d, J = 7,05 Hz, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 4).
140		6-(2-metil imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)-N-[(3S,4S)-4-metilpirrolidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN ¹ H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,14 (d, J = 7,05 Hz, 3H) 2,54 (d, J = 1,51 Hz, 3H) 2,68 - 2,81 (m, 1H), 3,05-3,16 (m, 1H), 3,54 (dd, J = 11,58, 7,55 Hz, 1H), 3,66 (dd, J = 12,09, 6,55 Hz, 1H), 4,71 - 4,80 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,26 (d, J = 1,51 Hz, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 7).
141		6-(6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-[(3S,4S)-4-metilpirrolidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN ¹ H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,14 (d, J = 7,05 Hz, 3H) 2,54 (d, J = 1,51 Hz, 3H) 2,68 - 2,81 (m, 1H), 3,05-3,16 (m, 1H), 3,54 (dd, J = 11,58, 7,55 Hz, 1H), 3,66 (dd, J = 12,09, 6,55 Hz, 1H), 4,71 - 4,80 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,26 (d, J = 1,51 Hz, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 7).
142		6-(6-metoxi-1H-benzimidazol-1-il)-N-[(3R)-piperidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1,610 (s, 1H), 1,858 (m, 9H), 2,886-2,831 (m, 3H), 3,195 (d, 1H), 3,892 (s, 3H), 4,118 (s, 1H), 5,551 (s, 1H), 7,012 (d, 1H), 7,550 (s, 1H), 7,735-7,713 (d, 1H), 7,885 (s, 1H), 8,099 (s, 1H), 8,425 (s, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 7).
143		6-(6-cloropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-N-[(3R,5R)-5-metilpirrolidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN ¹ H (400 MHz, DMSO): δ ppm 1,40-1,32 (d, 3H), 2,029-1,987 (m, 1H), 2,225-2,181 (m, 1H), 3,242-3,140 (m, 1H), 3,3,972-3,653 (m, 2H), 4,605-4,508 (m, 1H), 7,457-7,430 (m, 2H), 8,366 (s, 1H), 8,439-8,415 (d, 1H), 8,618-8,523 (m, 1H), 8,757 (s, 1H), 8,788 (s, 1H), 9,002 (m, 1H), 9,152 (s, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 4).

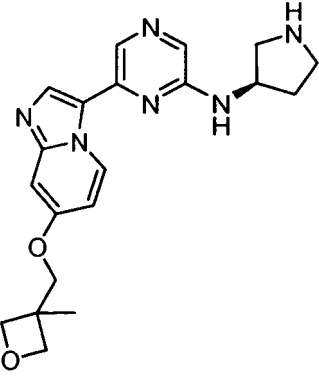
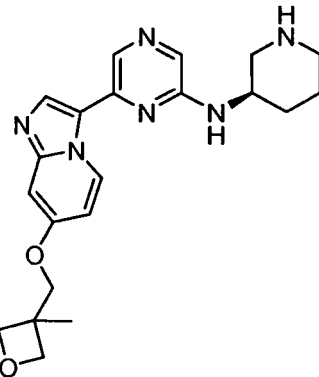
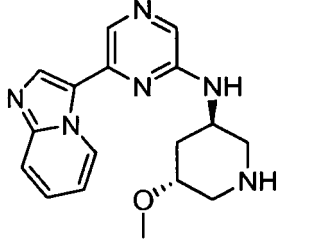
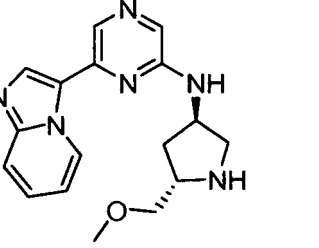
(Continúa)

Ej.	Estructura	Nombre, Datos y Procedimientos de Preparación
144		6-imidazo[1,2-a]piridin-3-il-N-[(3R,5R)-5-metilpirrolidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, MeOD): δ ppm 1,589-1,573 (d, 3H), 2,273-2,196 (m, 1H), 2,499-2,454 (m, 1H), 3,518-3,432 (m, 1H), 3,892-3,845 (m, 1H), 4,119-4,061 (m, 1H), 4,973-4,861 (m, 1H), 7,618-7,580 (m, 1H), 8,095-8,019 (m, 3H) 8,472 (s, 1H), 8,689 (s, 1H), 9,927-9,909 (d, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 4).
145		N-[(3R,5R)-5-metilpirrolidin-3-il]-6-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, MeOD): δ ppm 1,524-1,425 (d, 3H), 2,207-2,130 (m, 1H), 2,418-2,372 (m, 1H), 3,471-3,433 (m, 1H), 3,845-3,800 (m, 1H), 4,067-3,976 (m, 1H), 4,811-4,789 (m, 1H), 7,058-7,025 (t, 1H), 7,458-7,440 (t, 1H), 7,740 (s, 1H), 8,335 (s, 1H), 8,464-8,418 (d, 1H), 8,569 (s, 1H), 8,643-8,626 (d, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 4).
146		6-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il-N-[(3R,6R)-6-metilpiperidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,03 (d, J = 6,29 Hz, 3H) 1,13 -1,27 (m, 1H), 1,30 -1,42 (m, 1H), 1,62 -1,74 (m, 1H), 2,04 -2,13 (m, 1H), 2,34 -2,42 (m, 1H), 2,53 -2,59 (m, 1H), 3,19 -3,28 (m, 1H), 3,63 -3,79 (m, 1H), 7,21 (d, J = 7,30 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,06 (d, J = 4,78 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 9,19 (d, J = 1,26 Hz, 1H), 9,61 (dd, J = 4,53, 1,26 Hz, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 4).
147		(1S,4R,6R)-N-(6-imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilpirazir-2-il)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-6-amina. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,02 -1,09 (m, 1H), 1,48 -1,58 (m, J = 2,77 Hz, 1H), 1,67 (d, J = 9,82 Hz, 1H), 2,09-2,20 (m, 1H), 2,40 (s.a., 1H), 2,61 (d, J = 9,06 Hz, 1H), 2,80 -2,92 (m, 1H), 3,46 (s a, 1H), 3,93 -4,20 (m, 1H), 7,33 (d, J = 7,05 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,09 (d, J = 4,78 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 9,18 (d, J = 1,26 Hz, 1H), 9,57 (dd, J = 4,66, 1,38 Hz, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 4).
148		6-[7-(3,3-dimetilbutoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-[(3R)-piperidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, DMSO): δ ppm 0,984 (s, 9H), 1,566-1,785 (m, 4H), 1,954-2,087 (m, 2H), 2,873-2,979 (m, 2H), 3,202-3,233 (d, 1H), 3,459 (d, 1H), 4,130-4,165 (t, 1H), 6,754-6,779 (dd, 2H), 7,171-7,1771 (d, 1H), 7,298-7,314 (d, 1H), 7,789 (s, 1H), 8,129 (s, 0,21H), 8,250 (s, 1H), 8,346 (s, 1H), 8,661 (s, 1H), 9,452-9,471 (d, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 32).

(Continúa)

Ej.	Estructura	Nombre, Datos y Procedimientos de Preparación
149		6-(6-etoxi-1H-benzimidazol-1-il)-N-[(3R)-piperidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, MeOD): δ ppm 1,407 (t, 3H), 2,296-1,749 (m, 4H), 3,056 (m, 2H), 3,807-3,709 (m, 2H), 4,216-4,199 (m, 2H), 4,396 (m, 1H), 7,387 (d, 1H), 7,623-7,618 (d, 1H), 7,867-7,844 (d, 1H), 8,247 (s, 1H), 8,362 (s, 1H), 10,006 (s, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 7).
150		6-(6-isopropoxi-1H-benzimidazol-1-il)-N-[(3R)-piperidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, MeOD): δ ppm 1,407 (d, 6H), 2,296-1,749 (m, 4H), 3,210-3,056 (m, 2H), 3,807-3,547 (m, 3H), 4,396 (m, 1H), 4,807-4,723 (m, 1H), 7,357 (d, 1H), 7,605 (s, 1H), 7,854 (d, 1H), 8,228 (s, 1H), 8,375 (s, 1H), 9,987 (s, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 7).
151		(3-{6-[(3R)-piperidin-3-ilamino]pirazin-2-il}imidazo[1,2-a]piridin-6-il)metanol. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,63-1,66 (m, 1H), 1,88-2,04 (m, 3H), 2,94 (m, 2H), 3,16 (m, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 7,87 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,93-8,06 (m, 3H), 8,42 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 9,21 (s, 2H), 9,81 (s, 1H). CLEM: M+1 325,2. Procedimiento B (Ejemplo 5).
152		6-(7-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-[(3R,4R)-4-fenilpirrolidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,90 (s, 1H), 3,06 (s, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,50 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 4,66 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,98 - 7,08 (m, 5 H), 7,21 (d, J = 7,05 Hz, 2H), 7,53 (s, 1H), 8,08 (d, J = 15,61 Hz, 2H), 9,51 (d, J = 7,81 Hz, 1H); CLEM: M+1 387,2. Procedimiento A (Ejemplo 7).
153		6-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-[(3R)-piperidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,53 (s, 1H), 1,64 (s, 1H), 1,85 (s, 1H), 2,02 (s, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,79 (s, 2H), 3,06 (s, 1H), 3,29 (s, 1H), 4,04 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,35 (s, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 9,13 (s, 1H); CLEM: M + 1309,1. Procedimiento B (Ejemplo 5).

(Continúa)

Ej.	Estructura	Nombre, Datos y Procedimientos de Preparación
154		6-{7-[(3-metiloxtan-3-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-[(3R)-pirrolidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,40 (s, 3H) 1,89-2,18 (m, 1H), 2,31 (dd, J = 13,26, 6,69 Hz, 1H), 3,15 - 3,21 (m, 1H), 3,31 - 3,40 (m, 2H) 3,52 (dd, J = 12,00, 6,19 Hz, 1H), 4,20 (s, 2H) 4,35 (d, J = 5,81 Hz, 2H) 4,53 (d, J = 5,81 Hz, 3H) 6,87 (dd, J = 7,58, 2,27 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 2,02 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 5,31 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,12 - 8,32 (m, 2H) 8,39 (s, 1H), 9,55 (d, J = 7,83 Hz, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 32).
155		6-{7-[(3-metiloxtan-3-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-[(3R)-piperidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,39 (s, 3H) 1,46 - 1,56 (m, 1H), 1,55 - 1,66 (m, 1H), 1,73 - 1,85 (m, 1H), 1,97 - 2,12 (m, 1H), 2,54 - 2,56 (m, 1H), 2,60 - 2,77 (m, 2H) 2,93 - 3,06 (m, 1H), 3,86 - 3,97 (m, 1H), 4,19 (s, 2H) 4,34 (d, J = 5,81 Hz, 2H) 4,52 (d, J = 5,56 Hz, 2H) 6,87 (d, J = 1,77 Hz, 1H), 7,09 - 7,27 (m, 2H) 7,77 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 9,58 (d, J = 7,58 Hz, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 32).
156		6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-[(3R,5R)-5-metoxipiperidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 1,75-1,80 (m, 1H), 2,42-2,56 (m, 1H), 2,91 - 3,04 (m, 1H), 3,14 (d, J = 12,63 Hz, 1H), 3,43 - 3,50 (m, 3H) 3,56 (d, J = 13,14 Hz, H) 3,66 (s, 3H) 3,92 (s a, 1H), 4,54 - 4,70 (m, 1H), 7,63 (t, J = 6,69 Hz, 1H), 7,98 - 8,17 (m, 3H) 8,39 (s a, 1H) 8,72 (s, 1H), 9,88 (d, J = 6,82 Hz, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 7).
157		6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-[(3R,5S)-5-(metoximetil)pirrolidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,05 - 2,24 (m, 2H), 3,24 (dd, J = 10,6, 4,8 Hz, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,54 - 3,77 (m, 3H), 4,05 (s a, 1H), 4,70 (s a, 1H), 7,70 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,99 - 8,15 (m, 3H), 8,22 (s a, 1H), 8,49 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 9,58 (s a, 1H), 9,79 - 9,98 (m, 2H); CLEM: M+1 325. Procedimiento A (Ejemplo 7).

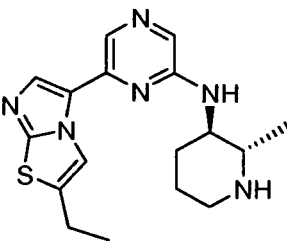
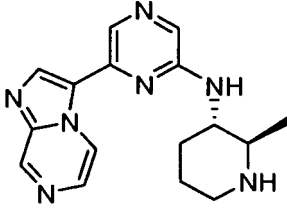
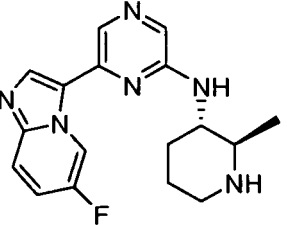
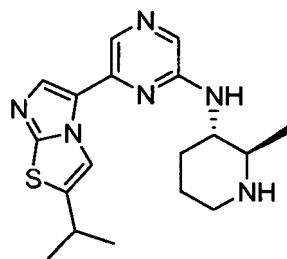
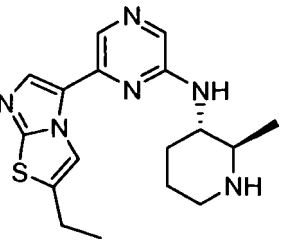
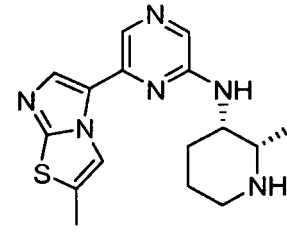
(Continúa)

Ej.	Estructura	Nombre, Datos y Procedimientos de Preparación
158		6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-((3R,5S)-5-((propan-2-iloxi)metil)pirrolidin-3-il)pirazin-2-amina. RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,14 (d, J = 5,9 Hz, 6 H), 1,99 - 2,22 (m, 2H), 3,53 - 3,72 (m, 5H), 3,97 (s a, 1H), 4,65 (s a, 1H), 7,22 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 9,02 (s a, 1H), 9,57 (s a, 1H), 9,70 (d, J = 6,8 Hz, 1H); CLEM: M+1 353. Procedimiento A (Ejemplo 7).
159		N-[6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirazin-2-il]-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-6-amina. RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,43 -1,56 (m, 1H), 1,71 -1,82 (m, 1H), 1,94-2,03 (m, 1H), 2,13 - 2,33 (m, 1H), 2,63 - 2,70 (m, 1H), 2,94-3,20 (m, 2H), 4,18 (s a, 1H), 4,32-4,50 (m, 1H), 7,53-7,70 (m, 1H), 7,96 - 8,16 (m, 4H), 8,34 (s a, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 9,74 - 9,89 (m, 2H); CLEM: M+1 307. Procedimiento A (Ejemplo 7).
160		N-[(3R)-piperidin-3-il]-6-[2-(propan-2-il)imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il]pirazin-2-amina. RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,36 (d, J = 6,8 Hz, 6 H), 1,54- 1,69 (m, 1H), 1,75- 1,88 (m, 1H), 1,90-2,01 (m, 1H), 2,01 -2,12 (m, 1H), 2,89 - 3,05 (m, 2H), 3,12 - 3,22 (m, 1H), 3,30 - 3,39 (m, 1H), 3,39 - 3,50 (m, 1H), 4,31 (s a, 1H), 7,75 (s a, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,21 (s a, 1H), 9,51 (s a, 1H); CLEM: M+1 343. Procedimiento A (Ejemplo 7).
161		6-(2-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)-N-[(2R,3R)-2-metilpiperidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,30 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,63 - 2,04 (m, 4H), 2,58 (d, J = 1,3 Hz, 3H), 2,92 - 3,02 (m, 1H), 3,19 - 3,28 (m, 1H), 3,60 (s, 1H), 4,36 (s a, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,20 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,39 (s, 2H), 9,46 (s a, 2H); CLEM: M+1 329. Procedimiento A (Ejemplo 7).
162		3-{6-[(1S,4R,6R)-2-azabicyclo[2,2,1]hept-6-ilamino]pirazin-2-il}imidazo[1,2-a]piridin-7-carbonitrilo. RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- d ₆) δ ppm 0,96 -1,09 (m, 1H), 1,46 -1,57 (m, 1H), 1,62 - 1,70 (m, 1H), 1,81 (s, 2H), 2,00 - 2,21 (m, 1H), 2,85 (s a, 1H), 4,09 (s a,1 H), 7,27-7,37 (m, 1H), 7,43 (dd, J = 7,3, 1,0 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 9,82 (d, J = 7,1 Hz, 1H); CLEM: M+1 332. Procedimiento A (Ejemplo 7).
163		6-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-N-[(2R,3R)-2-metilpiperidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,02 (d, J = 6,55 Hz, 3H) 1,25 -1,44 (m, 1H), 1,51 -1,69 (m, 2H) 1,93 - 2,05 (m, 1H), 2,59 - 2,70 (m, 1H), 2,94 (dd, J = 6,55, 2,27 Hz, 2H) 4,00 (d, J = 6,29 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,31 Hz, 1H), 8,05 - 8,12 (m, 2H) 8,35 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 9,17 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 9,53 (d, J = 4,03 Hz, 1H); CLEM: M+1 310,2. Procedimiento A (Ejemplo 7).

(Continúa)

Ej.	Estructura	Nombre, Datos y Procedimientos de Preparación
164		6-(6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-[(2R,3R)-2-metilpiperidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d6) δ ppm 1,03 (d, J = 6,55 Hz, 4H) 1,39 (dd, J = 5,92, 2,90 Hz, 1H), 1,53 - 1,68 (m, 2H) 2,00 (d, J = 8,06 Hz, 1H), 2,57 - 2,70 (m, 1H), 2,88 - 3,04 (m, 2H) 3,98 (d, J = 5,79 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,31 Hz, 1H), 7,41 - 7,52 (m, 1H), 7,70 - 7,85 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 9,78 (dd, J = 5,54, 2,27 Hz, 1H); CLEM: M+1 327,2. Procedimiento A (Ejemplo 7).
165		N-[(2R,3R)-2-metilpiperidin-3-il]-6-[2-(propan-2-il)imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,00 (d, J = 6,55 Hz, 3H) 1,33 (d, J = 6,80 Hz, 3H) 1,34 - 1,39 (m, 1H), 1,51 - 1,62 (m, 1H), 1,98 (d, J = 9,32 Hz, 1H), 2,55 - 2,69 (m, 2H) 2,84 - 2,97 (m, 2H) 3,12 - 3,22 (m, 2H) 3,96 (d, J = 11,58 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,81 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,26 (d, J = 1,51 Hz, 1H); CLEM: M+1 357,2. Procedimiento A (Ejemplo 7).
166		6-(2-etilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)-N-[(2R,3R)-2-metilpiperidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d6) δ ppm 1,03 (d, J = 6,55 Hz, 3H) 1,31 (t, 3H) 1,39 (dd, J = 9,06, 3,02 Hz, 1H), 1,52 - 1,70 (m, 2H) 1,92 - 2,02 (m, 1H), 2,58 - 2,70 (m, 1H), 2,79 - 2,88 (m, 2H) 2,91 - 3,05 (m, 2H) 4,00 (d, J = 5,54 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 7,81 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,26 (s, 1H); CLEM: M +1 343,2. Procedimiento A (Ejemplo 7).
167		6-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-N-[(2S,3R)-2-metilpiperidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,07 (d, J = 6,04 Hz, 3H) 1,16 - 1,34 (m, J = 11,08, 4,03 Hz, 1H), 1,44-1,60 (m, 1H), 1,62-1,70 (m, 1H), 2,05 - 2,18 (m, J = 13,09 Hz, 1H), 2,54 - 2,60 (m, 1H), 2,83 - 2,99 (m, 1H), 3,33-3,56 (m, J = 11,08 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,81 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,09 (d, J = 4,78 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,19 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 9,60 (d, J = 4,53 Hz, 1H); CLEM: M+1 310,2. Procedimiento A (Ejemplo 7).
168		6-(6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-[(2S,3R)-2-metilpiperidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d6) δ ppm 1,07 (d, J = 6,29 Hz, 3H) 1,18 - 1,32 (m, 1H), 1,46 - 1,58 (m, J = 12,34 Hz, 1H), 1,60 - 1,71 (m, 1H), 2,17 (d, J = 12,09 Hz, 1H), 2,55 - 2,61 (m, 2H) 2,92 (d, J = 11,83 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,56 Hz, 1H), 7,44 - 7,56 (m, 1H), 7,73 - 7,85 (m, 2H) 7,81 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 9,86 (dd, J = 5,67, 2,39 Hz, 1H); CLEM: M+1 327,2. Procedimiento A (Ejemplo 7).
169		N-[(2S,3R)-2-metilpiperidin-3-il]-6-[2-(propan-2-il)imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,04 (d, J = 6,04 Hz, 3H) 1,14 - 1,30 (m, 1H), 1,29 - 1,35 (m, 1H), 1,36 (dd, J = 6,80, 1,01 Hz, 6 H) 1,40 - 1,53 (m, 1H), 1,60 - 1,70 (m, 1H), 2,01 - 2,11 (m, J = 10,32 Hz, 1H), 2,84 - 2,96 (m, J = 11,83 Hz, 1H), 3,09 - 3,24 (m, 1H), 3,33 - 3,57 (m, 1H), 7,06 (d, J = 8,81 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,31 (d, J = 1,26 Hz, 1H); CLEM: M+1 357,2. Procedimiento A (Ejemplo 7).

(Continúa)

Ej.	Estructura	Nombre, Datos y Procedimientos de Preparación
170		6-(2-etilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)-N-[(2S,3R)-2-metilpiperidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d6) δ ppm 1,04 (d, J = 6,04 Hz, 3H) 1,15 - 1,30 (m, 1H), 1,33 (t, J = 7,43 Hz, 3H) 1,41 -1,55 (m, 1H), 1,61-1,73 (m, 1H), 2,03-2,16 (m, J = 15,86 Hz, 1H), 2,75 - 2,86 (m, 2H) 2,88 - 2,94 (m, J = 11,83 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,31 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,32 (s, 1H); CLEM: M+1 343,2. Procedimiento A (Ejemplo 7).
171		6-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-N-[(2R,3S)-2-metilpiperidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,07 (d, J = 6,29 Hz, 3H) 1,18-1,35 (m, 1H), 1,44- 1,60 (m, J = 11,83 Hz, 1H), 1,62- 1,70 (m, 1H), 2,11 (d, J = 10,58 Hz, 1H), 2,93 (d, J = 11,83 Hz, 1H), 3,39 - 3,57 (m, 1H), 7,23 (d, J = 8,56 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,09 (d, J = 4,53 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 9,19 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 9,60 (d, J = 3,78 Hz, 1H); CLEM: M+1 310,2. Procedimiento A (Ejemplo 7).
172		6-(6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-[(2R,3S)-2-metilpiperidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d6) δ ppm 1,07 (d, J = 6,29 Hz, 3H) 1,15 -1,33 (m, 1H), 1,41 -1,59 (m, J = 11,83 Hz, 1H), 1,61 - 1,70 (m, 1H), 2,10-2,23 (m, 1H), 2,54 - 2,62 (m, 1H), 2,83 - 3,00 (m, 1H), 3,31 - 3,51 (m, 1H), 7,19 (d, J = 8,56 Hz, 1H), 7,41 - 7,53 (m, 1H), 7,75 - 7,85 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 9,86 (dd, J = 5,79, 2,27 Hz, 1H); CLEM: M+1 327,2. Procedimiento A (Ejemplo 7).
173		N-[(2R,3S)-2-metilpiperidin-3-il]-6-[2-(propan-2-il)imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,03 (d, J = 6,29 Hz, 3H) 1,17-1,32 (m, 1H), 1,36 (dd, J = 6,80, 1,26 Hz, 6H) 1,40 - 1,54 (m, 1H), 1,59 - 1,72 (m, 1H), 2,02 - 2,12 (m, J = 15,86 Hz, 1H), 2,79 - 2,94 (m, 1H), 3,11 -3,21 (m, 1H), 3,43 - 3,56 (m, 1H), 7,05 (d, J = 9,06 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,32 (d, J = 1,26 Hz, 1H); CLEM: M+1 357,2. Procedimiento A (Ejemplo 7).
174		6-(2-etilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)-N-[(2R,3S)-2-metilpiperidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d6) δ ppm 1,04 (d, J = 6,29 Hz, 3H) 1,16 - 1,28 (m, 1H), 1,33 (t, 3H) 1,39 - 1,56 (m, 1H), 1,58 -1,73 (m, 1H), 2,01 - 2,14 (m, J = 14,86 Hz, 1H), 2,80 - 2,86 (m, 2H) 2,86 - 2,93 (m, 1H), 3,40 - 3,50 (m, 2H) 7,05 (d, J = 8,56 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,32 (s, 1H); CLEM: M+1 343,2. Procedimiento A (Ejemplo 7).
175		6-(2-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)-N-[(2S,3S)-2-metilpiperidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d6) δ ppm 1,00 (d, J = 6,55 Hz, 3H) 1,29 -1,43 (m, 1H), 1,55-1,67 (m, 2H) 1,90 - 2,04 (m, 1H), 2,47 (s, 3H) 2,55 - 2,70 (m, 1H), 2,88 - 2,99 (m, 2H) 3,94 (d, J = 6,29 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 7,55 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,23 (s a, 1H); CLEM: M+1 329,2. Procedimiento A (Ejemplo 7).

(Continúa)

Ej.	Estructura	Nombre, Datos y Procedimientos de Preparación
176		6-(2-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)-N-[(2S,3R)-2-metilpiperidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d6) δ ppm 1,05 (d, J = 6,04 Hz, 3H) 1,15 -1,30 (m, 1H), 1,43 -1,60 (m, 1H), 1,67 (d, J = 3,02 Hz, 1H), 2,05 - 2,18 (m, 1H), 2,93 (d, J = 14,35 Hz, 1H), 3,37 - 3,50 (m, J = 28,96 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,06 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,31 (s a, 1H); CLEM: M+1 329,2. Procedimiento A (Ejemplo 7).
177		6-(2-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)-N-[(2R,3S)-2-metilpiperidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d6) δ ppm 1,05 (d, J = 6,29 Hz, 3H) 1,15 -1,30 (m, 1H), 1,39 -1,57 (m, 1H), 1,63- 1,72 (m, 1H), 2,01 -2,19 (m, 1H), 2,53 - 2,59 (m, 1H), 2,92 (d, J = 12,09 Hz, 1H), 3,41 (d, J = 10,58 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,31 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,31 (s a, 1H); CLEM: M+1 329,2. Procedimiento A (Ejemplo 7).
178		6-(2-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)-N-[(3R,5R)-5-metilpirrolidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d6) δ ppm 1,28 - 1,36 (m, 1H), 1,40 (d, J = 6,55 Hz, 3H) 1,90 - 2,06 (m, 1H), 2,14 - 2,24 (m, J = 2,77 Hz, 1H), 2,58 (s, 3H) 3,61 - 3,73 (m, J = 7,30 Hz, 1H), 3,79 - 3,93 (m, 1H), 4,55 - 4,72 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 9,38 (s a, 1H), 9,71 (s a, 1H); CLEM: M+1 315,2. Procedimiento A (Ejemplo 7).
179		6-(imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)-N-[(2S,3S)-2-metilpiperidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,98 (d, J = 6,67 Hz, 3H) 1,18 - 1,27 (m, 2H) 1,29 - 1,40 (m, 1H), 1,52 - 1,65 (m, J = 4,28 Hz, 1H), 1,83 - 1,98 (m, 1H), 2,85 - 2,97 (m, J = 13,85 Hz, 2H) 3,84 - 3,99 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,44 (dd, J = 4,41, 1,13 Hz, 1H), 7,95-8,01 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,47 (s, 1H); CLEM: M+1 315,2. Procedimiento A (Ejemplo 7).
180		6-(imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)-N-[(2R,3R)-2-metilpiperidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,99 (d, J = 6,55 Hz, 3H) 1,28 - 1,44 (m, 1H), 1,52 - 1,64 (m, 1H), 1,88 - 1,97 (m, 1H), 2,85 - 2,99 (m, 2H) 3,87 - 4,05 (m, 1H), 6,93 (d, J = 7,55 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 4,41, 1,13 Hz, 1H), 7,89 - 8,03 (m, 2H) 8,16 (s, 1H), 8,48 (d, J = 2,27 Hz, 1H); CLEM: M+1 315,2. Procedimiento A (Ejemplo 7).
181		6-(imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)-N-[(3R,4R)-4-metilpirrolidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,86 (d, 3H) 2,33 (t, J = 1,89 Hz, 1H), 2,64 - 2,75 (m, 1H), 3,03 - 3,14 (m, 1H), 7,16 (d, J = 8,56 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 4,53, 1,01 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,55 (d, J = 4,03 Hz, 1H); CLEM: M+1 301,2. Procedimiento A (Ejemplo 7).

(Continúa)

Ej.	Estructura	Nombre, Datos y Procedimientos de Preparación
182		N-[(3R,4R)-4-(fluorometil)pirrolidin-3-il]-6-(imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 2,93 - 3,12 (m, 1H), 3,38 (dd, J = 7,55, 1,01 Hz, 1H), 3,55 (dd, J = 12,21, 6,67 Hz, 1H), 3,69 - 3,81 (m, 2H) 4,58 - 4,62 (m, 1H), 4,70 - 4,75 (m, 1H), 5,05 (c, J = 7,39 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 4,53 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,56 (d, J = 4,53 Hz, 1H); CLEM: M+1 319,2. Procedimiento A (Ejemplo 7).
183		N-[(3R,4R)-4-(fluorometil)pirrolidin-3-il]-6-(2-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 2,55 (s, 3H) 2,94 - 3,14 (m, 1H), 3,37 (dd, J = 11,20, 7,93 Hz, 1H), 3,56 (dd, J = 12,34, 6,55 Hz, 1H), 3,68 - 3,79 (m, 1H), 4,61 (t, J = 3,90 Hz, 1H), 4,73 (t, J = 3,90 Hz, 1H), 5,01 (c, J = 7,47 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,26 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H); CLEM: M+1 333,2. Procedimiento A (Ejemplo 7).
184		N-[(3R,4R)-4-(fluorometil)pirrolidin-3-il]-6-[2-(propan-2-il)imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,44 (d, J = 6,80 Hz, 6 H) 2,97 - 3,16 (m, 1H), 3,33 - 3,37 (m, 1H), 3,37 - 3,46 (m, 1H), 3,54 (dd, J = 12,21, 7,18 Hz, 1H), 3,69 (dd, J = 12,21, 8,18 Hz, 1H), 3,76 (dd, J = 11,96, 7,43 Hz, 1H), 4,61 (dd, J = 4,78, 1,76 Hz, 1H), 4,73 (dd, J = 4,78, 1,76 Hz, 1H), 5,03 (c, J = 6,80 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,39 (s, 1H); CLEM: M+1 361,2. Procedimiento A (Ejemplo 7).
185		6-(2-etilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)-N-[(3R,4R)-4-(fluorometil)pirrolidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,40 (t, J = 7,43 Hz, 3H) 2,93 (c, 2H) 2,97 - 3,16 (m, 1H), 3,40 (dd, J = 11,83, 1,26 Hz, 1H), 3,52 - 3,60 (m, 1H), 3,65 - 3,80 (m, 2H) 4,62 (dd, J = 4,41, 3,15 Hz, 1H), 4,74 (t, 1H), 5,01 (c, J = 7,30 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,29 (s, 1H); CLEM: M+1 347,2. Procedimiento A (Ejemplo 7).
186		3-{6-[(3R)-pirrolidin-3-ilamino]pirazin-2-il}imidazo[1,2-a]piridin-7-carbonitrilo. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,59 -1,77 (m, 1H), 2,02-2,17 (m, 1H), 2,70 - 2,78 (m, 1H), 2,80-2,89 (m, 1H), 2,89-2,99 (m, 1H), 3,06-3,18 (m, J = 6,04 Hz, 1H), 4,19-4,32 (m, 1H), 7,41 (dd, J = 7,30, 1,76 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 6,04 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,48 (d, J = 1,01 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 9,88 (d, J = 7,30 Hz, 1H); CLEM: M+1 306,2. Procedimiento A (Ejemplo 7).

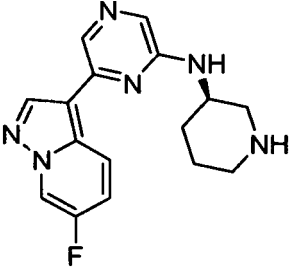
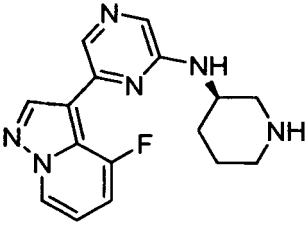
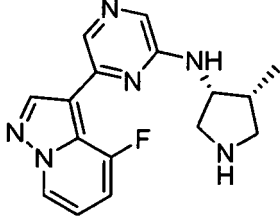
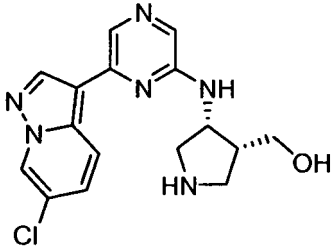
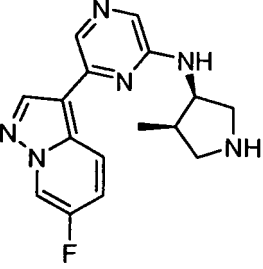
(Continúa)

Ej.	Estructura	Nombre, Datos y Procedimientos de Preparación
187		3-(6-((3R,4R)-4-metilpirrolidin-3-il)amino)pirazin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-7-carbonitrilo. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,87 (d, J = 6,80 Hz, 3H) 2,26 - 2,39 (m, 1H), 2,73 (dd, J = 11,20, 5,67 Hz, 1H), 3,11 (dd, J = 10,58, 7,05 Hz, 1H), 3,19-3,26 (m, 2H) 4,26 - 4,44 (m, 1H), 7,31 (d, J = 7,30 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 7,30, 1,51 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,47 (d, J = 1,01 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 9,84 (d, J = 7,55 Hz, 1H); CLEM: M+1 320,2. Procedimiento A (Ejemplo 7).
188		3-(6-((3R,5S)-5-(metoximetil)pirrolidin-3-il)amino)pirazin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-7-carbonitrilo. RMN 1H (400 MHz, ACETONITRILLO-d3) δ ppm 1,73 - 1,79 (m, 1H), 1,81 - 1,88 (m, 2H), 2,08 - 2,12 (m, 2H), 2,83 (dd, J = 11,08, 4,03 Hz, 1H), 3,27 (dd, J = 11,08, 5,79 Hz, 1H), 3,30 (s, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,41 - 3,49 (m, J = 5,79 Hz, 1H), 4,25 - 4,46 (m, 1H), 5,75 - 5,96 (m, 1H), 7,17 (dd, J = 7,30, 1,76 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 9,88 (dd, J = 7,30, 1,01 Hz, 1H); CLEM: M+1 350,2. Procedimiento A (Ejemplo 7).
189		3-(6-((3R,5R)-5-metilpirrolidin-3-il)amino)pirazin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-7-carbonitrilo. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,15 (d, J = 6,29 Hz, 3H), 1,52 - 1,73 (m, 1H), 1,84-1,96 (m, 1H), 2,25 - 2,35 (m, 1H), 2,72 - 2,80 (m, J = 16,37 Hz, 1H), 3,41 (dd, J = 4,78 Hz, 1H), 4,20 - 4,44 (m, 1H), 7,42 (dd, J = 7,43, 1,64 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 6,04 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,50 (d, J = 1,76 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 9,87 (d, J = 7,05 Hz, 1H); CLEM: M+1 320,2. Procedimiento A (Ejemplo 7).
190		6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-((3S,4R)-4-metoxipirrolidin-3-il)pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 2,94 (dd, J = 11,08, 8,06 Hz, 1H), 3,13 - 3,28 (m, 2H), 3,34 - 3,37 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 4,01 - 4,09 (m, 1H), 4,48 - 4,60 (m, 1H), 7,11 - 7,18 (m, 1H), 7,45 - 7,53 (m, 1H), 7,69 (d, J = 9,06 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 9,75 (d, J = 7,05 Hz, 1H); CLEM: M+1 311,2. Procedimiento A (Ejemplo 7).
191		3-(6-((3R,4R)-4-metilpirrolidin-3-il)amino)pirazin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxamida. RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,16 (d, J = 7,05 Hz, 3H), 2,69 - 2,83 (m, 1H), 3,14 (dd, J = 11,71, 9,19 Hz, 1H), 3,34 - 3,39 (m, 1H), 3,57 (dd, J = 11,58, 7,30 Hz, 1H), 3,69 (dd, J = 12,09, 6,29 Hz, 1H), 4,77 - 4,84 (m, J = 5,04 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 7,30, 1,76 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,22 (d, J = 1,76 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 9,73 (d, J = 7,30 Hz, 1H); CLEM: M+1 338,2. Procedimiento A (Ejemplo 7).

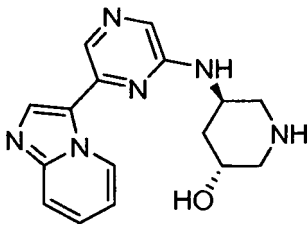
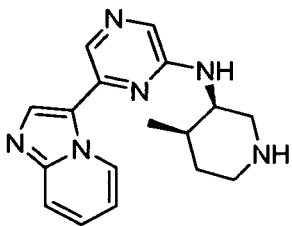
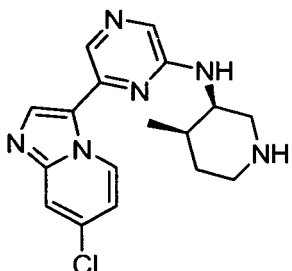
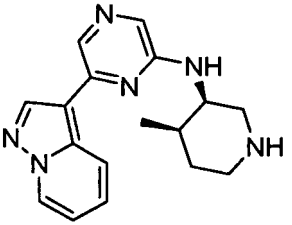
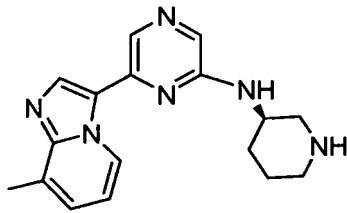
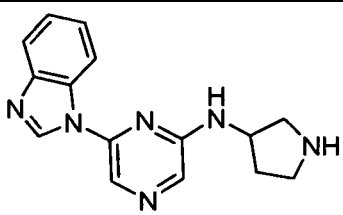
(Continúa)

Ej.	Estructura	Nombre, Datos y Procedimientos de Preparación
192		6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-[(3R,5S)-5-(propoximetil)pirrolidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,86 - 0,98 (m, 3H), 1,47 - 1,65 (m, 2H), 1,91 - 2,08 (m, 2H), 2,90 (dd, J = 11,33, 5,04 Hz, 1H), 3,37 - 3,59 (m, 6 H), 4,32 - 4,59 (m, 1H), 7,02-7,11 (m, 1H), 7,39 - 7,48 (m, 1H), 7,62-7,68 (m, 1H), 7,74 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 9,82 (d, J = 7,05 Hz, 1H); CLEM: M+1 353,2. Procedimiento A (Ejemplo 7).
193		N-[(3R,5S)-5-(etoximetil)pirrolidin-3-il]-6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,18 (dd, 6 H), 1,91 - 2,13 (m, 2H), 2,91 (dd, J = 11,46, 4,91 Hz, 1H), 3,41 - 3,56 (m, 4H), 3,60 - 3,70 (m, 1H), 4,34 - 4,61 (m, 1H), 7,02-7,16 (m, 1H), 7,41 - 7,52 (m, 1H), 7,63-7,72 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 9,85 (d, J = 7,05 Hz, 1H); CLEM: M+1 339,2. Procedimiento A (Ejemplo 7).
194		6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-[(3R,4R)-4-(propan-2-il)pirrolidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,89 - 1,03 (m, 6 H), 2,12 - 2,30 (m, 1H), 3,22 - 3,25 (m, 1H), 3,26 - 3,32 (m, 1H), 3,40 - 3,48 (m, 1H), 3,48 - 3,58 (m, 2H), 4,75 (t, J = 4,53 Hz, 1H), 6,94 - 7,07 (m, 1H), 7,26 - 7,43 (m, 1H), 7,57 (d, J = 8,81 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 9,56 (d, J = 7,05 Hz, 1H); CLEM: M+1 323,2. Procedimiento A (Ejemplo 7).
195		6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-[(3S,4R)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirrolidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 3,21 - 3,34 (m, 2H), 3,48 - 3,66 (m, 2H), 3,67 - 3,79 (m, 1H), 4,04 - 4,18 (m, 2H), 4,53 (s, 1H), 4,80-4,91 (m, 1H), 7,11 (t, J = 6,80 Hz, 1H), 7,35 - 7,52 (m, 1H), 7,65 (d, J = 9,06 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 9,59 (d, J = 7,05 Hz, 1H); CLEM: M+1 379,1. Procedimiento A (Ejemplo 7).
196		N-[(3R,4R)-4-etilpirrolidin-3-il]-6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,90 - 0,97 (m, 3H), 1,37 - 1,50 (m, 1H), 1,51 - 1,64 (m, 1H), 2,23 - 2,36 (m, J = 8,06 Hz, 1H), 2,71 - 2,85 (m, 1H), 2,95 (dd, J = 11,58, 4,28 Hz, 1H), 3,25 (dd, J = 10,95, 7,68 Hz, 2H), 4,52 - 4,71 (m, 1H), 7,10 (t, J = 6,42 Hz, 1H), 7,36 - 7,53 (m, 1H), 7,59 - 7,76 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,19 - 8,28 (m, 2H), 9,79 (d, J = 7,05 Hz, 1H); CLEM: M+1 309,2. Procedimiento A (Ejemplo 7).
197		N-[(3R,4R)-4-ciclopropilpirrolidin-3-il]-6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, METANOL- d4) δ ppm 9,68 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,72 - 7,62 (m, J = 9,1 Hz, 1H), 7,33 - 7,18 (m, 1H), 6,91 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 5,83 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 4,57 - 4,40 (m, 1H), 3,44 (dd, J = 5,7, 10,7 Hz, 1H), 3,29 (dd, J = 8,3, 10,3 Hz, 1H), 3,13 - 2,93 (m, 1H), 1,76-1,59 (m, 1H), 0,86-0,70 (m, 1H), 0,54-0,39 (m, 2H), 0,26 - 0,12 (m, 2H); CLEM: M+1 321,1. Procedimiento A (Ejemplo 7).

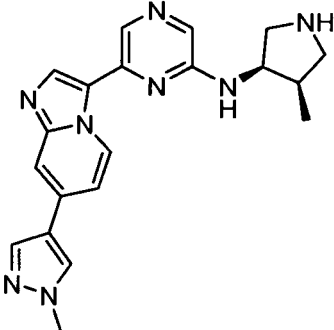
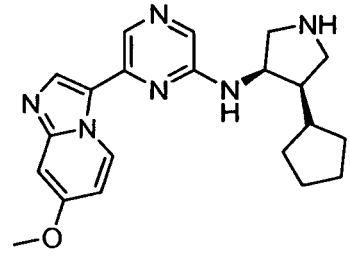
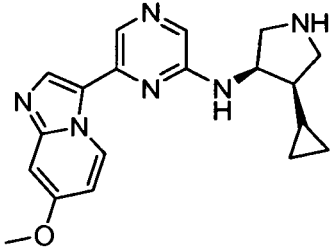
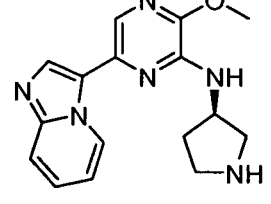
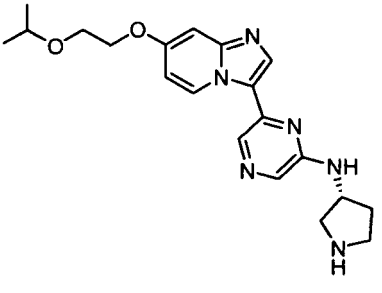
(Continúa)

Ej.	Estructura	Nombre, Datos y Procedimientos de Preparación
198		6-(6-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-N-[(3R)-piperidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,71 -1,90 (m, 1H), 2,02 (dd, J = 10,48, 4,17 Hz, 1H), 2,14 (s a, 1H), 2,26 (s a, 1H), 3,04 - 3,23 (m, 2H) 3,38 (d, J = 12,88 Hz, 1H), 3,57 - 3,73 (m, 1H), 4,40 - 4,57 (m, 1H), 7,54 -7,69 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,50 (dd, J = 9,60, 5,56 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,79 - 8,90 (m, 1H); CLEM: M+1 313. Procedimiento E (Ejemplo 6).
199		6-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-N-[(3R)-piperidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, D2O) δ ppm 2,76 (s a, 1H), 2,92 (s a, 1H), 3,14 (s a, 2H) 3,94 - 4,18 (m, 2H) 4,36 (s a, 1H), 4,56 (s a, 1H), 5,24 (s a, 1H), 7,94 - 8,05 (m, 1H), 8,13 - 8,24 (m, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 9,34 - 9,45 (m, 2H); CLEM: M+1 313. Procedimiento E (Ejemplo 6).
200		6-(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-N-[(3R,4R)-4-metilpirrolidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,19 (d, J = 6,82 Hz, 3H) 2,72 - 2,87 (m, 1H), 3,19 - 3,28 (m, 1H), 3,45 (dd, J = 12,51, 3,92 Hz, 1H), 3,61 (dd, J = 11,62, 7,33 Hz, 1H), 3,75 (dd, J = 12,51, 6,44 Hz, 1H), 4,95 - 5,08 (m, 1H) 7,05 - 7,17 (m, 1H), 7,27 - 7,39 (m, 1H), 8,00 (s a, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,62 (d, J = 6,82 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H); CLEM: M + 1313. Procedimiento E (Ejemplo 6).
201		[(3R,4R)-4-{{6-(6-cloropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)pirazin-2-il}amino}pirrolidin-3-il]metanol. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,66 (s a, 1H), 3,14 - 3,37 (m, 2H) 3,38 - 3,64 (m, 5H) 4,74 - 4,92 (m, 1H), 7,52 (d, J = 9,60 Hz, 1H), 7,55 - 7,66 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,48 (d, J = 9,35 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 9,26 (s a, 1H), 9,61 (s a, 1H); CLEM: M+1 345. Procedimiento A (Ejemplo 7).
202		6-(6-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-N-[(3R,4R)-4-metilpirrolidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d6) δ ppm 1,02 (d, J = 6,57 Hz, 3H) 2,61 (d, J = 7,07 Hz, 1H), 2,99 - 3,13 (m, 1H), 3,13 - 3,29 (m, 1H), 3,35 - 3,50 (m, 1H), 3,51 - 3,64 (m, 1H), 4,64-4,80 (m, 1H), 7,44 - 7,71 (m, 2H) 7,89 (s, 1H) 8,37 (s, 1H), 8,42 - 8,59 (m, 1H), 8,77 (s, 1H), 9,12 (s a, 1H), 9,39 (s a, 1 H) 9,55 (s a, 1H); CLEM: M+1 313. Procedimiento E (Ejemplo 6).

(Continúa)

Ej.	Estructura	Nombre, Datos y Procedimientos de Preparación
203		(3R,5R)-5-[[6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirazin-2-il]amino]piperidin-3-ol. RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,25 - 1,48 (m, 1H), 1,68 - 1,93 (m, 1H), 2,17 - 2,50 (m, 1H), 2,60 - 2,84 (m, 1H), 2,98 (s a, 1H), 3,11 - 3,28 (m, 1H), 3,48 - 3,67 (m, 1H), 4,22- 4,52 (m, 1H), 4,69 - 4,84 (m, 1H), 6,99 - 7,23 (m, 1H), 7,37 - 7,56 (m, 1H), 7,59 - 7,72 (m, 1H), 7,79 (s a, 1H), 8,20 - 8,38 (m, 2H) 8,53 (s a, 1H), 9,69 - 9,93 (m, 1H); CLEM: M+1 311. Procedimiento A (Ejemplo 7).
204		6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-[(3R,4R)-4-metilpiperidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, CD30D) δ ppm 1,17 (d, J = 7,07 Hz, 3H) 1,82-2,13 (m, 2H) 2,34 (d, J = 3,54 Hz, 1H), 3,05-3,23 (m, 1H), 3,35 - 3,48 (m, 2H) 3,63 (dd, J = 12,88, 3,54 Hz, 1H), 4,51 (s a, 1H), 7,70 (t, J = 6,69 Hz, 1H), 8,00 - 8,19 (m, 2H) 8,29 (s a, 1H), 8,45 (s a, 1H), 8,77 (s, 1H), 9,86 (d, J = 6,82 Hz, 1H); CLEM: M+1 309. Procedimiento A (Ejemplo 7).
205		6-(7-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-[(3R,4R)-4-metilpiperidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,19 (d, J = 7,07 Hz, 3H) 1,87-2,11 (m, 2H) 2,27-2,45 (m, 1H), 3,10 - 3,24 (m, 1H), 3,36 - 3,48 (m, 2H) 3,55 - 3,71 (m, 1H), 4,40 - 4,60 (m, 1H), 7,60 - 7,84 (m, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 9,87 (d, J = 7,33 Hz, 1H); CLEM: M+1 343/345. Procedimiento A (Ejemplo 7).
206		N-[(3R,4R)-4-metilpiperidin-3-il]-6-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,20 (d, J = 6,82 Hz, 3H) 1,83 - 2,08 (m, 2H) 2,26 - 2,45 (m, 1H), 3,09 -3,22 (m, 1H), 3,36 - 3,45 (m, 2H) 3,73 (dd, J = 12,63, 3,54 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 2,02 Hz, 1H), 7,04 (t, J = 6,69 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 7,83 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,40 (d, J = 9,09 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,63 (d, J = 7,07 Hz, 1H); CLEM: M+1 309. Procedimiento A (Ejemplo 7).
207		6-(8-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-[(3R)-piperidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,48 (s a, 2H), 1,71 (s a, 2H), 2,02 (s a, 1H), 2,53 - 2,57 (m, 4H), 2,86 (s a, 1H), 3,18 (s a, 1H), 3,81 (s a, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,15 (s a, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,32 (d, J = 7,81 Hz, 2H), 9,61 (s a, 1H); CLEM: M+1 309,2. Procedimiento A (Ejemplo 4).
208		6-(1H-benzoimidazol-1-il)-N-(pirrolidin-3-il)pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,90 (s a, 1H), 2,30 (s a, 1H) 2,95 (s a, 1H), 3,11 (s a, 2H) 3,35 (s, 1H), 4,52 (s a, 1H), 7,41 (s a, 2H) 7,76 (s a, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,18 (s, 2H) 8,81 (s, 1H); CLEM: M+1 281,2. Procedimiento B (Ejemplo 1).

(Continúa)

Ej.	Estructura	Nombre, Datos y Procedimientos de Preparación
209		6-[7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-[(3R,4R)-4-metilpirrolidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,17 (d, J = 7,05 Hz, 3H), 2,80 (t, J = 5,79 Hz, 1H), 3,22 (dd, J = 11,58, 9,06 Hz, 1H), 3,42 (dd, J = 12,34, 4,78 Hz, 1H), 3,57 - 3,68 (m, 3H), 3,77 (dd, J = 12,09, 6,55 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 4,89 (c, J = 5,88 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 7,30, 1,76 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 1,01 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 11,08 Hz, 2H), 8,42 (d, J = 13,60 Hz, 2H), 8,64 (s, 1H), 9,81 (d, J = 7,55 Hz, 1H); CLEM: M+1 375,2. Procedimiento B (Ejemplo 5).
210		N-[(3R,4R)-4-ciclopentilpirrolidin-3-il]-6-(7-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirazin-2-amina. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,18 -1,31 (m, 8H), 1,56 (s a, 2H), 1,79 (s.a., 1H), 3,05 (s, 1H), 3,94 (s, 4H) 3,13 (s, 1H), 6,81 (dd, J = 7,81, 2,52 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 2,52 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 9,58 (d, J = 8,06 Hz, 1H); CLEM: M+1 379,2. Procedimiento A (Ejemplo 7).
211		N-[(3R,4R)-4-ciclopropilpirrolidin-3-il]-6-(7-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirazin-2-amina. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,25 (s a, 2H), 0,58 (s a, 2H), 3,48 - 3,68 (m, 2H), 3,94 (s, 4H), 6,80 (dd, J = 7,68, 2,64 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 2,77 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 9,56 (d, J = 8,31 Hz, 1H); CLEM: M+1 351,2. Procedimiento A (Ejemplo 7).
212		6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-3-metoxi-N-[(3R)-pirrolidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN ¹H (400 MHz, D₂O) δ ppm 2,270~2,160 (m, 1H), 2,501~2,381 (m, 1H), 3,650~3,361 (m, 4H), 3,998 (s, 3H), 4,65 (m, 1H), 7,431~7,365 (t, 1H), 7,640 (s, 1H), 7,921~7,830 (m, 2H), 8,069 (s, 1H), 9,201~9,150 (d, 1H). Procedimiento B (Ejemplo 36).
213		6-{7-[2-(propan-2-iloxi)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-[(3R)-pirrolidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ ppm 1,241-1,275 (m, 6H), 1,670-1,682 (m, 1H), 2,049-2,137 (m, 1H), 2,677-3,125 (m, 3H), 3,624-3,685 (m, 2H), 3,698-3,758 (m, 2H), 4,200-4,412 (m, 3H), 6,831-6,850 (d, 1H), 7,113 (s, 1H), 7,244-7,260 (d, 2H), 7,742-7,779 (m, 1H), 8,219-8,331 (m, 2H), 9,663-9,731 (d, 1H); CLEM: M+1 383,5. Procedimiento A (Ejemplo 32).

(Continúa)

Ej.	Estructura	Nombre, Datos y Procedimientos de Preparación
214		6-(5-etoxi-1H-benzimidazol-1-il)-N-[(3R)-piperidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, MeOD): δ ppm 1,913-1,684 (m, 2H), 2,110-2,056 (m, 2H), 2,957 (m, 2H), 3,584 (d, 1H), 3,854 (s, 3H), 4,259 (m, 1H), 4,605 (s, 1H), 7,056 (d, 1H), 7,256 (s, 1H), 7,942-7,935 (d, 2H), 8,211 (s, 1H), 8,495 (s, 1H), 8,758 (s, 1H); CLEM: M+1 339,3. Procedimiento A (Ejemplo 15).
215		N-[(3R)-piperidin-3-il]-6-[5-(propan-2-iloxi)-1H-benzimidazol-1-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, MeOD): δ ppm 1,407 (d, 6H), 2,296-1,749 (m, 4H), 3,056 (m, 2H), 3,807-3,609 (m, 3H), 4,396 (s, 1H), 4,875-4,723 (m, 1H), 7,389 (d, 2H), 8,228 (t, 2H), 8,375 (s, 1H), 10,064 (s, 1H); CLEM: M+1 353,4. Procedimiento A (Ejemplo 15).
216		6-(6-metoxi-1H-benzimidazol-1-il)-N-[(3R)-pirrolidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, DMSO): δ ppm 1,81 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 3,23-3,32 (m, 4H), 3,82 (s, 3H), 4,40 (m, 1H), 6,90-7,00 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,78 (s, 1H); CLEM: M+1 311,1. Procedimiento A (Ejemplo 15).
217		6-(5-etoxi-1H-benzimidazol-1-il)-N-[(3R)-pirrolidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, DMSO): δ ppm 1,3 (m, 3H), 1,5-2,0 (m, 1H), 2,2 (m, 1H), 2,7-3,4 (m, 4H), 4,0 (m, 2H), 4,34 (m, 1H), 7,0 (m, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,0-8,4 (m, 2H), 8,8 (s, 1H); CLEM: M+1 325,1. Procedimiento A (Ejemplo 15).
218		6-(5-metoxi-1H-benzimidazol-1-il)-N-[(3R)-pirrolidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, DMSO): δ ppm 1,5-2,3 (m, 2H), 2,5-3,2 (m, 4H), 3,8 (s, 3H), 4,0-4,3 (d, 1H), 7,0 (m, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,5-8,0 (d, 2H), 8,0-8,4 (m, 2H), 8,8 (s, 1H); CLEM: M+1 311,1. Procedimiento A (Ejemplo 15).
219		6-(6-etoxi-1H-benzimidazol-1-il)-N-[(3R)-pirrolidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, DMSO): δ ppm 1,35 (m, 3H), 1,78 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,78-3,26 (m, 4H), 4,10 (m, 2H), 4,40 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,77 (s, 1H); CLEM: M+1 325,1. Procedimiento A (Ejemplo 15).
220		6-[6-(ciclopropilmetoxi)-1H-benzimidazol-1-il]-N-[(3R)-pirrolidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, DMSO): δ ppm 0,32 (m, 2H), 0,58 (m, 2H), 1,22 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 2,70-3,26 (m, 4H), 3,89 (m, 2H), 4,40 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,79 (s, 1H); CLEM: M+1 351,2. Procedimiento A (Ejemplo 15).

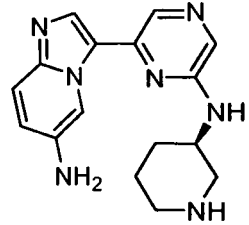
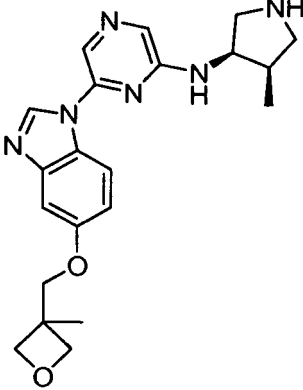
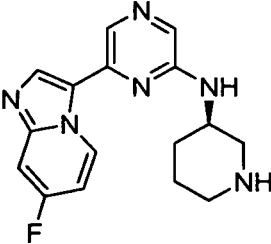
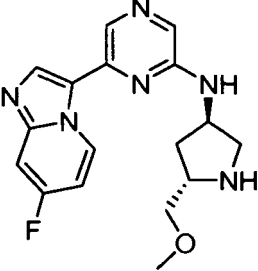
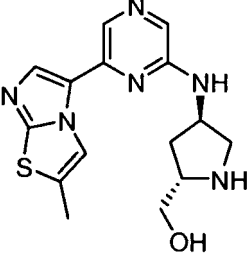
(Continúa)

Ej.	Estructura	Nombre, Datos y Procedimientos de Preparación
221		6-[5-(ciclopropilmetoxi)-1H-benzoimidazol-1-il]-N-[(3R)-pirrolidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, DMSO): δ ppm 0,35 (d, 2H), 0,59 (d, 2H), 1,3 (m, 1H), 1,5-2,0 (m, 1H), 2,2 (m, 1H), 2,7-3,4 (m, 4H), 3,5-3,9 (m, 4H), 4,4 (m, 1H), 7,0 (m, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,7-8,0 (m, 2H), 8,0-8,4 (m, 2H), 8,8 (s, 1H); CLEM: M+1 351,1. Procedimiento A (Ejemplo 15).
222		6-[5-(propan-2-iloxi)-1H-benzoimidazol-1-il]-N-[(3R)-pirrolidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, DMSO): δ ppm 1,3 (d, 6H), 1,5-2,0 (m, 1H), 2,2 (m, 1H), 2,7-3,4 (m, 5H), 4,4 (m, 1H), 4,6 (m, 1H), 7,0 (m, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,7-8,0 (m, 2H), 8,0-8,4 (m, 2H), 8,8 (s, 1H); CLEM: M+1 339,1. Procedimiento A (Ejemplo 15).
223		6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-3-metil-N-[(3R)-pirrolidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, MeOD): δ ppm 2,228 (m, 1H), 2,423 (m, 4H), 3,555 (m, 4H), 4,569 (s, 1H), 7,107 (t, 1H), 7,447 (t, 1H), 7,681 (d, 1H), 8,249 (d, 2H), 9,631 (d, 1H); CLEM: M+1 295,3. Procedimiento A (Ejemplo 16).
224		6-(5-metoxi-1H-benzoimidazol-1-il)-N-[(3R)-piperidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, MeOD): δ ppm 1,913-1,684 (m, 2H), 2,110-2,056 (m, 2H), 2,957 (m, 2H), 3,584 (d, 1H), 3,854 (s, 3H), 4,259 (m, 1H), 4,605 (s, 1H), 7,056 (d, 1H), 7,256 (s, 1H), 7,942-7,935 (d, 2H), 8,211 (s, 1H), 8,495 (s, 1H), 8,758 (s, 1H); CLEM: M+1 325. Procedimiento A (Ejemplo 15).
225		6-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-[(2S,3R)-2-metilpiperidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,35 (d, J = 6,2 Hz, 3H) 1,42 -1,61 (m, 1H), 1,93 (s a, 2H) 2,13 - 2,30 (m, 1H), 2,80 - 3,03 (m, 1H), 3,19 - 3,33 (m, 2H) 3,87 - 4,07 (m, 1H), 7,77 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 9,6, 1,1 Hz, 1H), 7,94 - 8,08 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,98 - 9,26 (m, 1H), 9,60 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 9,78 (s, 1H). Procedimiento D (Ejemplo 13).
226		6-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-[(2R,3R)-2-metilpiperidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (300 MHz, DMSO- d6) δ ppm 1,07 (d, J = 6,0 Hz, 3H) 1,22-1,40 (m, 1H), 1,42-1,62 (m, 1H), 1,64- 1,76 (m, 1H), 2,02-2,16 (m, 1H), 2,59-2,73 (m, 2H) 2,90 - 3,06 (m, 2H) 7,29 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,93 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,28 (s a, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 10,15 (s, 1H). Procedimiento D (Ejemplo 13).

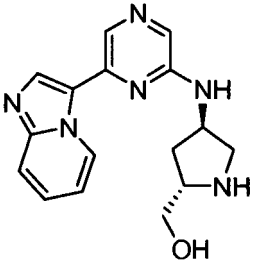
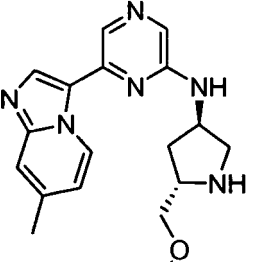
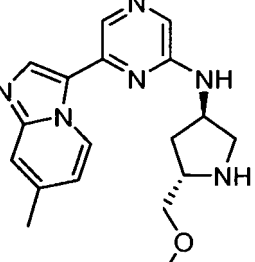
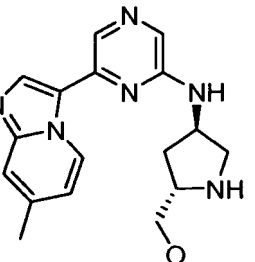
(Continúa)

Ej.	Estructura	Nombre, Datos y Procedimientos de Preparación
227		N-[(2S,3R)-2-metilpiperidin-3-il]-6-[6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirazin-2-amina. RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,07 (d, J = 6,0 Hz, 3H) 1,22 - 1,40 (m, 1H), 1,42 - 1,62 (m, 1H), 1,64- 1,76 (m, 1H), 2,02-2,16 (m, 1H), 2,59-2,73 (m, 2H) 2,90 - 3,06 (m, 2H) 7,29 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,93 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,28 (s a, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 10,15 (s, 1H). Procedimiento D (Ejemplo 13).
228		N-[(2R,3R)-2-metilpiperidin-3-il]-6-[6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirazin-2-amina. RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,30 (d, J = 6,4 Hz, 3H) 1,59 -1,91 (m, 2H) 2,01 (d, J = 13,2 Hz, 2H) 3,02 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 3,28 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,59 (s a, 1H), 4,35 (s a, 1H), 7,91 - 8,04 (m, 1H), 8,04 - 8,21 (m, 2H) 8,45 (s, 1H), 8,56 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 9,26 -9,41 (m, 1H), 9,43 - 9,76 (m, 1H), 10,23 (s, 1H). Procedimiento D (Ejemplo 13).
229		6-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-[(3R,4R)-4-metilpirrolidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- d ₆) δ ppm 1,04 (d, J = 7,0 Hz, 3H) 2,56 - 2,83 (m, 1H), 2,98 - 3,20 (m, 1H), 3,22 - 3,48 (m, 2H) 3,47 - 3,71 (m, 1H), 4,45 - 4,72 (m, 1H), 7,95-8,02 (m, 1H), 8,04-8,11 (m, 2H) 8,13 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 9,68 (s a, 2H) 9,99 (d, J = 1,3 Hz, 1H). Procedimiento D (Ejemplo 13).
230		6-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4,4-difluoropiperidin-3-il)pirazin-2-amina. RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,54 - 2,72 (m, 2H) 2,87 - 3,29 (m, 2H) 3,32 - 3,61 (m, 2H) 4,85 - 5,21 (m, 1H), 7,93 - 8,03 (m, 1H), 8,04 - 8,11 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,28 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 9,96 (s a, 1H). Procedimiento D (Ejemplo 13).
231		N-(4,4-difluoropiperidin-3-il)-6-[6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirazin-2-amina. RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,25 - 2,66 (m, 2H) 3,00 - 3,29 (m, 2H) 3,29 - 3,54 (m, 2H) 4,84 - 5,19 (m, 1H), 7,99 - 8,06 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,13 - 8,18 (m, 1H), 8,30 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 9,72 - 9,94 (m, 2H) 9,97 (s, 1H). Procedimiento D (Ejemplo 13).
232		2-(3-{6-[(3R)-piperidin-3-ilamino]pirazin-2-il}imidazo[1,2-a]piridin-6-il)propan-2-ol. RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,57 (d, J = 1,70 Hz, 6 H) 1,62 - 2,13 (m, 4H) 2,99 (s a,2H) 3,08 - 3,45 (m, 2H) 4,36 (s a, 1H), 7,91 (d, J = 6,22 Hz, 1H), 7,99 - 8,16 (m, 3H) 8,42 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 9,15 (s a, 1H), 9,33 (s a, 1H), 10,00 (s, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 14).

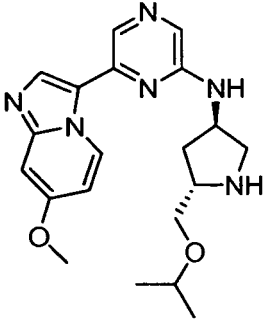
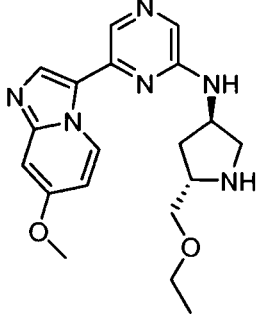
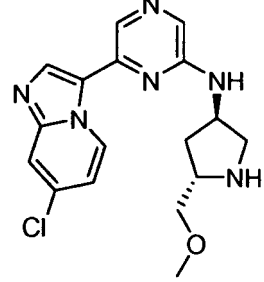
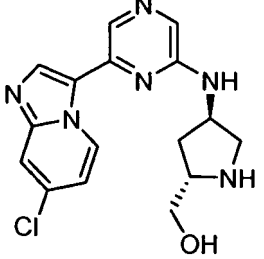
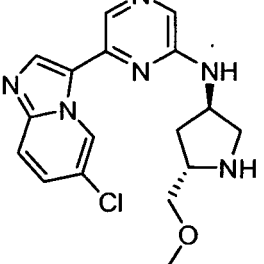
(Continúa)

Ej.	Estructura	Nombre, Datos y Procedimientos de Preparación
233		3-{6-[(3R)-piperidin-3-ilamino]pirazin-2-il}imidazo[1,2-a]piridin-6-amina. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,37 - 1,63 (m, 1H), 1,79 - 1,97 (m, 2H) 2,01 - 2,18 (m, 1H), 2,85 - 3,06 (m, 2H) 3,11 - 3,27 (m, 1H), 3,30 - 3,47 (m, 1H), 4,44 (s a, 1H), 7,54 (dd, J = 9,5, 2,0 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 9,13 (s a, 1H), 9,22 (s a, 1H), 9,79 (s a, 1H). Procedimiento D (Ejemplo 13).
234		6-{5-[(3-metiloxetan-3-il)metoxi]-1H-benzoimidazol-1-il}-N-[(3R,4R)-4-metilpirrolidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 0,96 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,40 (s, 3H), 2,44 - 2,53 (m, 1H), 2,62 - 2,70 (m, 1H), 2,83 - 2,91 (m, 1H), 3,17-3,22 (m, 1H), 3,32-3,38 (m, 1H), 4,06 (s, 2H), 4,41 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,57 (c, J = 6,7 Hz, 1H), 4,64 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 7,05 (dd, J = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,70 (s, 1H); CLEM: M+1 395. Procedimiento A (Ejemplo 7).
235		6-(7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-[(3R)-piperidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,60 -1,70 (m, 1H), 1,74- 1,87 (m, 1H), 1,90-2,02 (m, 1H), 2,05 - 2,18 (m, 1H), 2,89 - 3,03 (m, 2H), 3,14 - 3,21 (m, 1H), 3,31 - 3,40 (m, 1H), 4,24 (s a, 1H), 8,02 (s a, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,09 - 8,20 (m, 2H), 8,46 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 9,41 (s a, 2H), 9,90 (s a, 1H); CLEM: M+1 313. Procedimiento D (Ejemplo 13).
236		6-(7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-[(3R,5S)-5-(metoximetil)pirrolidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,04 - 2,25 (m, 2H), 3,28 - 3,40 (m, 4H) 3,58 (s, 1H), 3,64 (d, J = 5,6 Hz, 2H) 3,97 -4,11 (m, 1H), 4,63 (s a, 1H), 8,00-8,11 (m, 2H) 8,11 -8,17 (m, 1H), 8,21 (s a, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 9,35 (s a, 1H), 9,92 (s a, 1H), 9,98 (s a, 1H); CLEM: M+1 343,2. Procedimiento D (Ejemplo 13).
237		[(2S,4R)-4-{[6-(2-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il]pirazin-2-il}amino}pirrolidin-2-il]metanol. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,01 - 2,13 (m, 1H), 2,13 - 2,24 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 3,19 - 3,28 (m, 1H), 3,54 - 3,59 (m, 2H), 3,61 - 3,68 (m, 1H), 3,72 - 3,80 (m, 1H), 3,90 (s a, 1H), 4,68 (s a, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,10 (s a, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,50 (s a, 1H), 9,33 (s a, 1H), 9,86 (s a, 1H); CLEM: M + 1331. Procedimiento A (Ejemplo 7).

(Continúa)

Ej.	Estructura	Nombre, Datos y Procedimientos de Preparación
238		[(2S,4R)-4-[[6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirazin-2-il]amino]pirrolidin-2-il]metanol. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,03 - 2,23 (m, 2H), 3,17 - 3,25 (m, 1H), 3,50 - 3,67 (m, 2H), 3,71 - 3,79 (m, 1H), 3,88 (s a, 1H), 4,67 (s a, 1H), 7,59 - 7,72 (m, 1H), 7,96 - 8,15 (m, 4H), 8,47 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 9,24 (s a, 1H), 9,73 (s a, 1H), 9,89 (d, J = 7,1 Hz, 1H); CLEM: M+1 310. Procedimiento A (Ejemplo 7).
239		N-[(3R,5S)-5-(metoximetil)pirrolidin-3-il]-6-(7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirazin-2-amina. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,87 - 2,15 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 3,30 - 3,50 (m, 1H), 3,36 - 3,62 (m, 3H), 3,93 (s a, 1H), 4,55 (s a, 1H), 7,10 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,59 (s a, 1H), 7,62 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,91 (s a, 1H), 9,39 (s a, 1H), 9,52 (d, J = 6,8 Hz, 1H); CLEM: M+1 339. Procedimiento A (Ejemplo 7).
240		6-(7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-[(3R,5S)-5-[(propan-2-iloxi)metil]pirrolidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,14 (d, J = 5,9 Hz, 6 H), 1,96 - 2,21 (m, 2H), 2,50 - 2,54 (m, 3H), 3,49 - 3,76 (m, 5H), 3,97 (s a, 1H), 4,65 (s a, 1H), 7,25 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,84 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 9,12 (s a, 1H), 9,60 (s a, 1H), 9,63 (d, J = 7,8 Hz, 1H); CLEM: M+1 367. Procedimiento A (Ejemplo 7).
241		N-[(3R,5S)-5-(etoximetil)pirrolidin-3-il]-6-(7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirazin-2-amina. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,16 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 2,01 - 2,21 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 3,47 - 3,68 (m, 6 H), 4,01 (s a, 1H), 4,64 (s a, 1H), 7,26 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,85 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 9,19 (s a, 1H), 9,64 (d, J = 6,8 Hz, 2H); CLEM: M+1 353. Procedimiento A (Ejemplo 7).

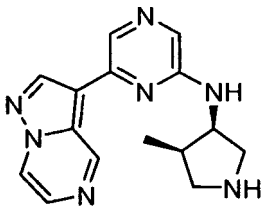
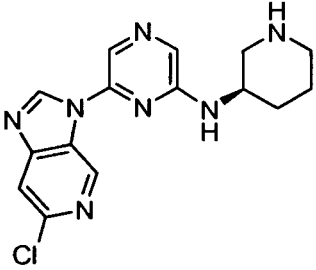
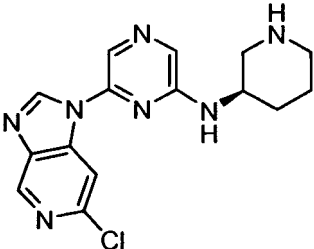
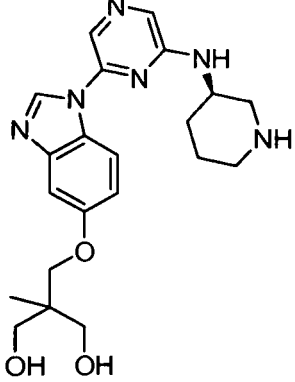
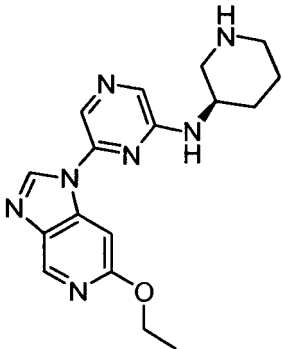
(Continúa)

Ej.	Estructura	Nombre, Datos y Procedimientos de Preparación
242		6-(7-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-((3R,5S)-5-((propan-2-iloxy)metil)pirrolidin-3-il)pirazin-2-amina. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,12 (s a, 6 H), 1,95 - 2,19 (m, 2H), 3,19 (s a, 1H), 3,53 - 3,72 (m, 4H), 3,87 - 4,08 (m, 4H), 4,65 (s, 1H), 7,33 (s a, 2H), 8,03 (s a, 1H), 8,43 (s a, 1H), 8,74 (s a, 1H), 9,36 (s a, 1H), 9,69 (s a, 2H); CLEM: M+1 383. Procedimiento A (Ejemplo 7).
243		N-((3R,5S)-5-(etoximetil)pirrolidin-3-il)-6-(7-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirazin-2-amina. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,15 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 2,04 - 2,19 (m, 2H), 3,15 - 3,24 (m, 1H), 3,28 - 3,38 (m, 1H), 3,49-3,61 (m, 3H), 3,63 - 3,71 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 4,65 (s a, 1H), 7,25 - 7,35 (m, 2H), 7,94 - 8,07 (m, 1H), 8,43 (s a, 1H), 8,73 (s a, 1H), 9,39 (s a, 1H), 9,68 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 9,73 (s a, 1H); CLEM: M+1 369. Procedimiento A (Ejemplo 7).
244		6-(7-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-((3R,5S)-5-(metoximetil)pirrolidin-3-il)pirazin-2-amina. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,03 - 2,19 (m, 2H), 3,17 - 3,28 (m, 4H), 3,53 - 3,59 (m, 1H), 3,61 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 3,93 - 4,04 (m, 1H), 4,62 (s a, 1H), 7,19 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,88 (s, 2H), 8,43 (s, 2H), 9,67 (d, J = 6,8 Hz, 1H); CLEM: M+1 359. Procedimiento D (Ejemplo 13).
245		[(2S,4R)-4-[[6-(7-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirazin-2-il]amino]pirrolidin-2-il]metanol. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,96 - 2,22 (m, 2H), 3,11 - 3,26 (m, 2H), 3,53 - 3,69 (m, 2H), 3,74 - 3,76 (m, 1H), 3,85-3,93 (m, 1H), 4,60 - 4,69 (m, 1H), 5,41 (s a, 1H), 7,19 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,88 (s, 2H), 8,44 (s, 2H), 9,68 (d, J = 6,8 Hz, 1H); CLEM: M+1 345. Procedimiento D (Ejemplo 13).
246		6-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-((3R,5S)-5-(metoximetil)pirrolidin-3-il)pirazin-2-amina. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,09 - 2,27 (m, 2 H.), 3,28 (s a., 3H), 3,51 - 3,69 (m, 4H), 3,96 - 4,08 (m, 1H), 4,57 (s a, 1H), 7,46 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,73 - 7,82 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 8,42 - 8,50 (m, 2H), 9,82 (s, 1H); CLEM: M+1 359. Procedimiento D (Ejemplo 13).

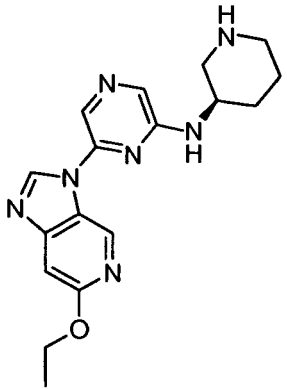
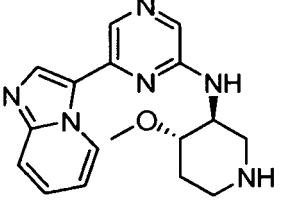
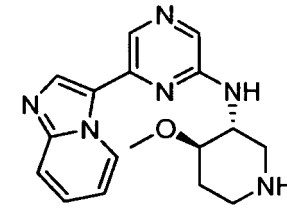
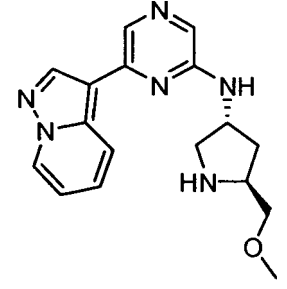
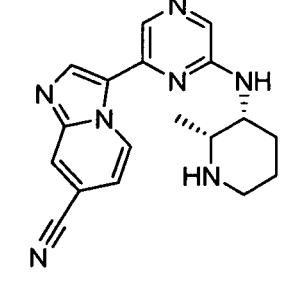
(Continúa)

Ej.	Estructura	Nombre, Datos y Procedimientos de Preparación
247		6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-5-metil-N-[(3R)-piperidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,810 (m, 2H), 2,116 (m, 2H), 2,608 (s, 3H), 3,076 (m, 2H), 3,284 (m, 1H), 3,518 (m, 1H), 4,236 (m, 1H), 7,665 (t, 1H), 8,117 (m, 3H), 8,523 (s, 1H), 9,234 (d, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 16, usar 16b-1).
248		N-[(3R)-4,4-difluoropiperidin-3-il]-6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,93 - 2,16 (m, 1H), 2,16 - 2,35 (m, 1H), 2,71 - 2,97 (m, 2H) 3,00 - 3,16 (m, 1H), 3,16-3,25 (m, 1H), 4,40 - 4,70 (m, 1H), 6,98 - 7,22 (m, 1H), 7,47 (t, J = 7,83 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 9,09 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 9,71 (d, J = 6,82 Hz, 1H); CLEM: M+1 331. Procedimiento A (Ejemplo 11).
249		N-[(3S)-4,4-difluoropiperidin-3-il]-6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,96 - 2,19 (m, 1H), 2,18 - 2,38 (m, 1H), 2,71 - 3,00 (m, 2H) 3,02 - 3,18 (m, 1H), 3,17-3,27 (m, 1H), 4,44 - 4,69 (m, 1H), 7,04 - 7,28 (m, 1H), 7,44 - 7,56 (m, 1H), 7,62 - 7,76 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 9,73 (d, J = 6,82 Hz, 1H); CLEM: M+1 331. Procedimiento A (Ejemplo 11).
250		6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-[(3S,5S)-5-metoxipiperidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,79 - 0,93 (m, 1H), 1,22 - 1,29 (m, 1H), 1,61 - 1,77 (m, 1H), 2,23 - 2,36 (m, 1H), 2,79-2,92 (m, 1H), 3,06 - 3,15 (m, 1H) 3,37 (s, 3H) 3,78 - 3,90 (m, 1H), 4,33 - 4,47 (m, 1H), 7,31 - 7,53 (m, 1H), 7,62 - 7,75 (m, 1H), 7,81 - 7,93 (m, 1H), 7,98 (s a, 2H) 8,44 (s, 1H), 8,81 (s a, 2H) 9,38 (s a, 1H), 9,71 - 9,87 (m, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 7).
251		N-[(3R)-piperidin-3-il]-6-(pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)pirazin-2-amina, sal acetato. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,43 - 1,54 (m, 1H), 1,54 - 1,70 (m, 1H), 1,73 - 1,86 (m, 1H), 1,92 (s, 3H) 2,00 - 2,14 (m, 1H), 2,57 - 2,73 (m, 2H) 2,95 - 3,05 (m, 1H), 3,21 - 3,23 (m, 1H), 3,92 - 4,06 (m, 1H), 7,11 - 7,26 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,03 (d, J = 4,80 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,81 - 8,92 (m, 2H) 9,85 (s, 1H). Procedimiento E (Ejemplo 6).
252		N-[(2R,3R)-2-metilpiperidin-3-il]-6-(pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)pirazin-2-amina, sal acetato. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,04 (d, J = 6,32 Hz, 3H) 1,32 - 1,47 (m, 1H), 1,56 - 1,68 (m, 2H) 1,91 (s, 3H) 1,94 - 2,04 (m, 1H), 2,58 - 2,73 (m, 1H), 2,95 - 3,05 (m, 2H) 4,07-4,16 (m, 1H), 6,96-7,12 (m, 1H), 7,96 - 8,05 (m, 2H) 8,30 (s, 1H), 8,79-8,88 (m, 2H) 9,82 (s, 1H). Procedimiento E (Ejemplo 6).

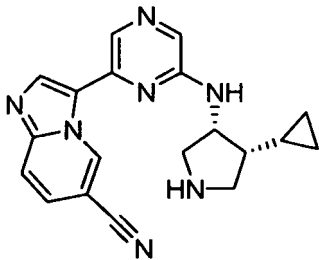
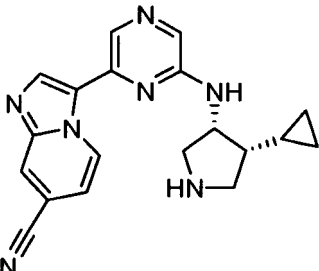
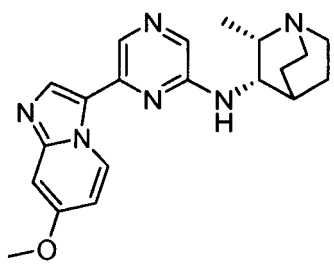
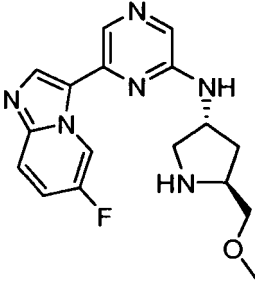
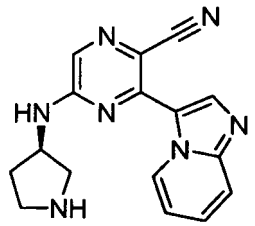
(Continúa)

Ej.	Estructura	Nombre, Datos y Procedimientos de Preparación
253		N-[(3R,4R)-4-metilpirrolidin-3-il]-6-(pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)pirazin-2-amina, sal acetato. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,89 (d, J = 7,07 Hz, 3H) 1,89 (s, 3H) 2,35 - 2,45 (m, 1H), 2,55 - 2,58 (m, 1H), 2,74 - 2,85 (m, 1H), 3,13 - 3,19 (m, 2H) 3,20-3,30 (m, 2H) 4,44 - 4,58 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,02 (d, J = 4,80 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,80 - 8,89 (m, 2H) 9,88 (s, 1H). Procedimiento E (Ejemplo 6).
254		6-(6-cloro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il)-N-[(3R)-piperidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,43 -1,54 (m, 2H) 1,66 - 1,72 (m, 1H), 1,85 - 1,92 (m, 4H) 1,98 - 2,03 (m, 1H), 2,42 - 2,47 (m, 1H), 2,80 - 2,85 (m, 1H), 3,11 - 3,15 (m, 1H), 3,78 - 3,85 (m, 1H), 7,55 - 7,63 (m, 1H), 7,96 (d, J = 13,89 Hz, 2H) 8,33 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 9,40 (s, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 17/18).
255		6-(6-cloro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)-N-[(3R)-piperidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,40 -1,58 (m, 2H) 1,65 - 1,70 (m, 1H), 1,82-1,91 (m, 4H) 1,99-2,07 (m, 1H), 2,44 - 2,47 (m, 1H), 2,78 - 2,87 (m, 1H), 3,09 (dd, J = 11,87, 3,03 Hz, 1H), 3,72 - 3,82 (m, 1H), 7,60 (d, J = 7,33 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,29 (s, 2H) 8,89 (s, 1H), 9,17 (s, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 17/18).
256		2-metil-2-[(1-{6-[(3R)-piperidin-3-ilamino]pirazin-2-il}-1H-benzoimidazol-5-il)oxi]metil}propano-1,3-diol. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,92 (s, 3H) 1,42 - 1,62 (m, 2H) 1,67 - 1,79 (m, 1H), 1,91 (s, 3H) 1,95 - 2,07 (m, 1H), 2,79-2,94 (m, 1H), 3,12-3,22 (m, 1H), 3,23 - 3,29 (m, 1H), 3,34 - 3,47 (m, 5H) 3,84 (s, 3H) 4,47 (t, J = 5,31 Hz, 2H) 6,99 (dd, J = 9,09, 2,27 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 2,53 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H) 7,90 (s, 1H), 8,14 (d, J = 9,09 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,88 (s, 1H). Procedimiento C (Ejemplo 9, tratar después con HCl 0,25 N para abrir el anillo).
257		6-(6-etoxi-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)-N-[(3R)-piperidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 1,43 (t, J = 6,69 Hz, 3H) 1,49 -1,65 (m, 1H), 1,65 -1,77 (m, 1H), 1,77-1,88 (m, 1H), 2,10-2,22 (m, 1H), 2,49 - 2,71 (m, 2H) 2,90 - 3,07 (m, 1H), 3,22 - 3,29 (m, 1H), 3,92 - 4,07 (m, 1H), 4,34 - 4,44 (m, 2H) 7,45 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,80 (s, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 17/18).

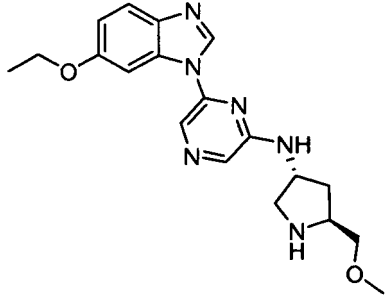
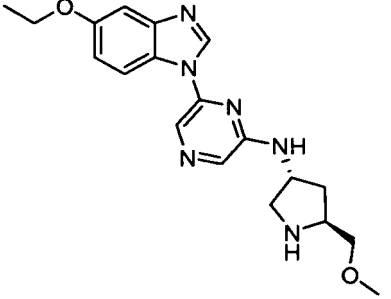
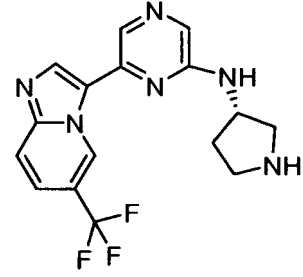
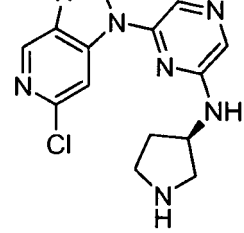
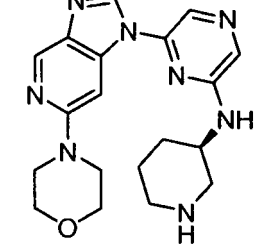
(Continúa)

Ej.	Estructura	Nombre, Datos y Procedimientos de Preparación
258		6-(6-etoxi-3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il)-N-[(3R)-piperidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 1,22 -1,37 (m, 1H), 1,45 (t, J = 7,07 Hz, 3H) 1,52-1,67 (m, 1H), 1,66-1,76 (m, 1H), 1,81 -1,97 (m, 1H), 2,12-2,23 (m, 1H), 2,50 - 2,75 (m, 2H) 3,01 (d, J = 12,88 Hz, 1H), 3,92 - 4,10 (m, 1H), 4,37 (c, J = 7,07 Hz, 2H) 7,08 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 9,16 (s, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 17/18).
259		6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-[(3S,4S)-4-metoxipiperidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,79 -1,95 (m, 1H), 2,19 - 2,36 (m, 1H), 2,87 - 3,09 (m, 2H) 3,18 - 3,29 (m, 1H), 3,32 (s, 3H) 3,35 - 3,52 (m, 3H) 3,69 (dd, J = 13,64, 5,31 Hz, 1H), 4,38 - 4,47 (m, 1H), 7,81 (t, J = 6,32 Hz, 1H), 7,99 - 8,13 (m, 4H) 8,44 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 9,29 (s a, 1H), 9,82 - 10,01 (m, 2H). Procedimiento A (Ejemplo 7).
260		6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-[(3R,4R)-4-metoxipiperidin-3-il]pirazin-2-amina (sal HCl). RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,80 - 1,93 (m, 1H), 2,18-2,34 (m, 1H), 2,88-3,10 (m, 2H) 3,16 - 3,30 (m, 1H), 3,32 (s, 3H) 3,37 - 3,44 (m, 1H), 3,44 - 3,54 (m, 2H) 3,66 - 3,73 (m, 1H), 4,38 - 4,46 (m, 1H), 7,80 (t, J = 6,32 Hz, 1H), 7,96 - 8,20 (m, 4H) 8,45 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 9,28 (s a, 1H), 9,92 (d, J = 6,82 Hz, 2H). Procedimiento A (Ejemplo 7).
261		N-[(3R,5S)-5-(metoximetil)pirrolidin-3-il]-6-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,81 - 1,93 (m, 5H) 2,83 - 2,91 (m, 1H), 3,23 - 3,34 (m, 6 H) 3,43 - 3,48 (m, 1H), 4,25 - 4,33 (m, 1H), 7,42 - 7,54 (m, 2H) 7,72 - 7,85 (m, 2H) 8,37 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 9,88 (d, J = 2,02 Hz, 1H). Procedimiento E (Ejemplo 6).
262		3-(6-[(2R,3R)-2-metilpiperidin-3-il]amino}pirazin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-7-carbonitrilo. RMN 1H (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 1,35 (d, J = 6,82 Hz, 3H) 1,84 - 2,20 (m, 5H) 3,16 - 3,20 (m, 1H), 3,81 (s a, 1H), 4,40 - 4,53 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,44 - 8,55 (m, 1H), 9,73 (s, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 7).

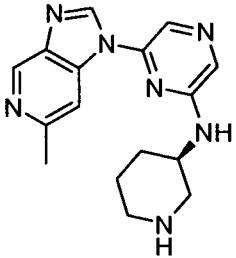
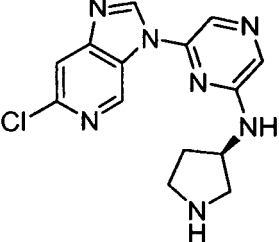
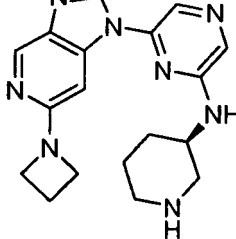
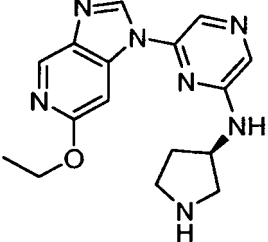
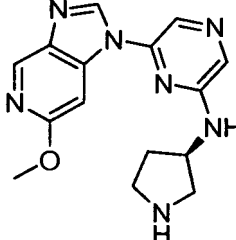
(Continúa)

Ej.	Estructura	Nombre, Datos y Procedimientos de Preparación
263		3-(6-((3R,4R)-4-ciclopropilpirrolidin-3-il)amino)pirazin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-6-carbonitrilo. RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 0,11 (s, 1H), 0,16 - 0,23 (m, 1H), 0,43 (s a, 1 H) 0,53 (s a, 1H), 0,87 (s a, 2H) 1,73 - 1,85 (m, 1H), 3,04 - 3,13 (m, 1H), 3,20 - 3,28 (m, 1H), 3,37 - 3,43 (m, 1H), 3,65 (s a, 1H), 4,66 - 4,74 (m, 1H), 7,57 - 7,66 (m, 1H), 7,82 (d, J = 9,85 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 10,47 (s, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 7).
264		3-(6-((3R,4R)-4-ciclopropilpirrolidin-3-il)amino)pirazin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-7-carbonitrilo. RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 0,00 - 0,11 (m, 1H), 0,11 - 0,23 (m, 1H), 0,39 (m, 1H), 0,44 - 0,58 (m, 1H), 0,74 - 0,90 (m, 1H), 1,75 - 1,82 (m, 1H), 3,2-3,25 (m, 1H), 3,30 - 3,33 (m, 1H), 3,42 - 3,49 (m, 1H), 3,51 - 3,60 (m, 1H), 4,67 - 4,74 (m, 1H), 7,22 (d, J = 7,33 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 9,78 (d, J = 7,07 Hz, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 7).
265		(2S,3S)-N-[6-(7-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirazin-2-il]-2-metil-1-azabicyclo[2,2,2]octan-3-amina. RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,05 (d, J = 7,07 Hz, 3H) 1,25 - 1,35 (m, 1H), 1,62 - 1,70 (m, 2H) 1,79 - 1,90 (m, 2H) 2,54 - 2,63 (m, 1H), 2,74 - 2,86 (m, 1H), 2,96 - 3,04 (m, 1H), 3,20 - 3,25 (m, 1H), 3,88 (s, 3H) 4,07 - 4,16 (m, 1H), 6,84 (dd, J = 7,58, 2,27 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 1,77 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,08 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 9,56 (d, J = 7,58 Hz, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 19).
266		6-(6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-[(3R,5S)-5-(metoximetil)pirrolidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,81 - 1,93 (m, 5H) 2,83 - 2,91 (m, 1H), 3,23 - 3,34 (m, 6 H) 3,43 - 3,48 (m, 1H), 4,25 - 4,33 (m, 1H), 7,42 - 7,54 (m, 2H) 7,72 - 7,85 (m, 2H) 8,37 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 9,88 (d, J = 2,02 Hz, 1H). Procedimiento E (Ejemplo 6).
267		3-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-5-[(3R)-pirrolidin-3-ilamino]pirazin-2-carbonitrilo. RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ ppm 2,05 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 3,3-3,1 (m, 2H), 3,5-3,3 (m, 2H), 4,62 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 8,01 (m, 1H), 8,08 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,38 (s, 2H), 9,58 (s, 1H), 9,71 (s, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 19).

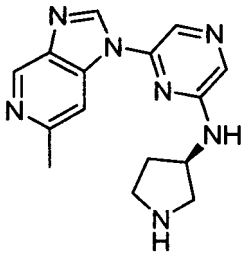
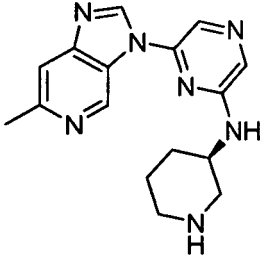
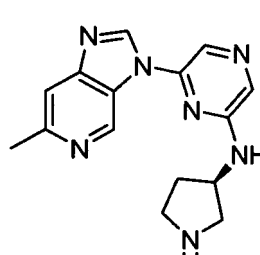
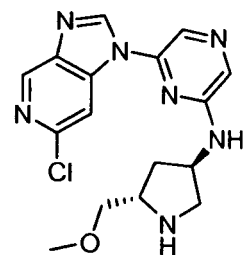
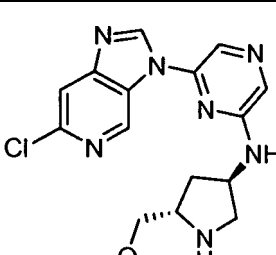
(Continúa)

Ej.	Estructura	Nombre, Datos y Procedimientos de Preparación
268		6-(6-metoxi-1H-benzimidazol-1-il)-N-[(3R,5S)-5-(metoximetil)pirrolidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, D2O): δ ppm 1,429-1,394 (m, 3H), 2,344-2,237 (m, 2H), 3,419 (m, 3H), 3,516-3,447 (m, 1H), 3,715-3,625 (m, 2H), 3,798-3,761 (m, 2H), 4,223-4,109 (m, 3H), 4,652-4,621 (m, 3H), 7,297-7,269 (m, 1H), 7,470 (s, 1H), 7,782-7,759 (d, 1H), 8,119 (s, 1H), 8,161 (s, 1H), 9,530 (s, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 15).
269		6-(5-etoxi-1H-benzimidazol-1-il)-N-[(3R,5S)-5-(metoximetil)pirrolidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, D2O): δ ppm 1,459-1,424 (m, 3H), 2,334-2,281 (m, 2H), 3,507-3,41 (m, 4H), 3,733-3,636 (m, 2H), 3,807-3,771 (m, 1H), 4,222-4,170 (m, 3H), 7,282-7,253 (m, 1H), 7,365 (s, 1H), 8,011-7,988 (d, 1H), 8,112 (s, 1H), 8,195 (s, 1H), 9,556 (s, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 15).
270		N-[(3S)-pirrolidin-3-il]-6-[6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,59 - 1,76 (m, 1H), 2,05 (dd, J = 12,99, 6,77 Hz, 1H), 2,72 - 2,84 (m, 2H), 2,94 (ddd, J = 10,43, 7,32, 7,14 Hz, 1H), 3,03 (dd, J = 11,35, 6,22 Hz, 1H), 4,26 (dt, J = 6,68, 3,43 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 6,22 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 9,33, 1,65 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,91 (d, J = 9,52 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 10,34 (s, 1H); CLEM: M+1 349,1. Procedimiento A (Ejemplo 7).
271		6-(6-cloro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)-N-[(3R)-pirrolidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,799 (m, 1H), 2,195 (m, 1H), 2,872 (m, 1H), 2,948 (m, 1H), 3,189 (m, 1H), 3,038 (m, 1H), 4,343 (m, 1H), 7,847 (s, 1H), 8,095 (s, 1H), 8,207 (s, 1H), 8,698 (s, 1H), 8,912 (s, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 17/18).
272		6-[6-(morfolin-4-il)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il]-N-[(3R)-piperidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,668 (m, 2H), 1,900 (m, 1H), 2,854-2,804 (m, 2H), 2,900 (m, 1H), 3,115 (m, 1H), 3,426-3,370 (m, 5H), 3,769-3,745 (m, 4H), 4,100 (m, 1H), 7,121 (s, 1H), 7,887 (s, 1H), 8,084 (s, 1H), 8,531 (s, 1H), 8,587 (s, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 17/18).

(Continúa)

Ej.	Estructura	Nombre, Datos y Procedimientos de Preparación
273		6-(6-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)-N-[(3R)-piperidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,604-1,547 (m, 1H), 1,704-1,644 (m, 1H), 1,870-1,837 (m, 2H), 2,202-2,179 (m, 1H), 2,702-2,588 (m, 5H), 3,015-2,984 (m, 1H), 3,285 (m, 1H), 4,006-3,959 (m, 1H), 7,915 (s, 1H), 8,013 (s, 1H), 8,171 (s, 1H), 8,855 (s, 1H), 8,898 (s, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 17/18).
274		6-(6-cloro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il)-N-[(3R)-pirrolidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,817-1,766 (m, 1H), 2,218-2,166 (m, 1H), 2,842-2,802 (m, 1H), 3,042-2,940 (m, 2H), 3,239 (m, 1H), 4,373 (m, 1H), 7,704 (s, 1H), 7,842 (s, 1H), 8,146 (s, 1H), 9,020 (s, 1H), 9,298 (s, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 17/18).
275		6-[6-(azetidin-1-il)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il]-N-[(3R)-piperidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,549 (m, 2H), 1,719 (m, 1H), 2,027-2,005 (m, 1H), 2,357-2,301 (m, 2H), 2,579-2,471 (m, 2H), 2,861-2,830 (m, 1H), 3,162 (m, 1H), 3,901 (m, 1H), 4,008 (m, 4H), 6,793 (s, 1H), 7,795 (s, 1H), 7,970 (s, 1H), 8,412 (s, 1H), 8,539 (s, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 17/18).
276		6-(6-etoxi-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)-N-[(3R)-pirrolidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,384 (m, 3H), 1,778 (m, 2H), 2,296 (m, 1H), 3,041 (m, 2H), 3,143 (m, 1H), 3,246 (m, 1H), 4,395 (m, 3H), 5,284 (m, 1H), 7,244 (s, 1H), 7,817 (s, 1H), 8,048 (s, 1H), 8,393 (s, 1H), 8,644 (s, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 17/18).
277		6-(6-metoxi-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)-N-[(3R)-pirrolidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,940 (m, 1H), 2,250 (m, 1H), 2,923 (m, 2H), 3,086 (m, 1H), 3,245 (m, 1H), 3,957 (s, 3H), 4,390 (s, 1H), 5,232 (d, 1H), 7,266 (s, 1H), 7,811 (s, 1H), 8,044 (s, 1H), 8,393 (s, 1H), 8,664 (s, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 17/18).

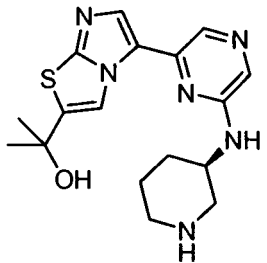
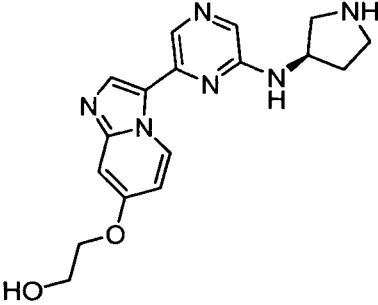
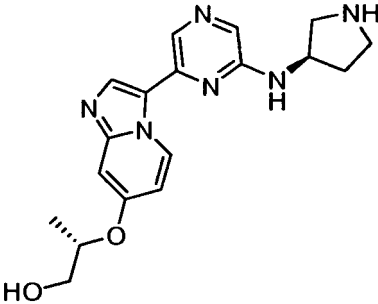
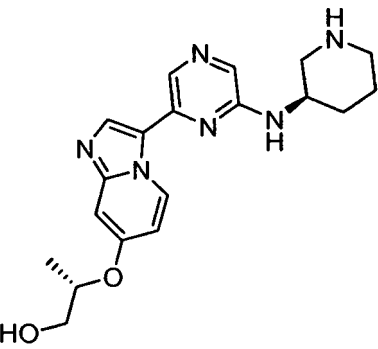
(Continúa)

Ej.	Estructura	Nombre, Datos y Procedimientos de Preparación
278		6-(6-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)-N-[(3R)-pirrolidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,794-1,766 (m, 1H), 2,200-2,148 (m, 1H), 2,592 (s, 3H), 2,829-2,790 (m, 1H), 3,160-2,910 (m, 2H), 4,382-4,367 (m, 1H), 7,841 (s, 1H), 8,001 (s, 1H), 8,085 (s, 1H), 8,762 (s, 1H), 8,807 (s, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 17/18).
279		6-(6-metil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il)-N-[(3R)-piperidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN ¹H (400 MHz, Metanol-d₄) δ ppm 1,715 (m, 2H), 1,895 (m, 1H), 2,212 (m, 1H), 2,640 (m, 2H), 2,710 (s, 3H), 3,032 (m, 1H), 3,312 (m, 1H), 4,043 (m, 1H), 7,677 (s, 1H), 7,929 (s, 1H), 8,245 (s, 1H), 9,100 (s, 1H), 9,472 (s, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 17/18).
280		6-(6-metil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il)-N-[(3R)-pirrolidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN ¹H (400 MHz, Metanol-d₄) δ ppm 1,814 (m, 1H), 2,223 (m, 1H), 2,593 (s, 3H), 2,975 (m, 1H), 3,031 (m, 2H), 3,209 (m, 1H), 4,405 (m, 1H), 7,553 (s, 1H), 7,826 (s, 1H), 8,147 (s, 1H), 8,965 (s, 1H), 9,392 (s, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 17/18).
281		6-(6-cloro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)-N-[(3R,5S)-5-(metoximetil)pirrolidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,970-1,836 (m, 2H), 2,826-2,786 (m, 1H), 3,393-3,323 (m, 1H), 3,457-3,249 (m, 7H), 4,358-4,304 (m, 1H), 7,827 (s, 1H), 8,087 (s, 1H), 8,209 (s, 1H), 8,692 (s, 1H), 8,883 (s, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 17/18).
282		6-(6-cloro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il)-N-[(3R,5S)-5-(metoximetil)pirrolidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 2,072-1,988 (m, 2H), 2,922-2,882 (m, 1H), 3,542-3,400 (m, 7H), 4,502 (m, 1H), 7,834 (s, 1H), 7,952 (s, 1H), 8,264 (s, 1H), 9,142 (s, 1H), 9,413 (s, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 17/18).

(Continúa)

Ej.	Estructura	Nombre, Datos y Procedimientos de Preparación
283		6-[6-(morfolin-4-il)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il]-N-[(3R)-pirrolidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,774-1,762 (m, 1H), 2,165-2,150 (m, 1H), 2,826-2,787 (m, 1H), 2,910-2,896 (m, 1H), 3,030-3,002 (m, 1H), 3,192-3,147 (m, 1H), 3,413-3,390 (t, 4H), 3,772-3,749 (t, 4H), 4,368 (m, 1H), 7,311 (s, 1H), 7,813 (s, 1H), 8,036 (s, 1H), 8,523 (s, 1H), 8,588 (s, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 17/18). GGG
284		6-(6-etoxipirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)-N-[(3R)-piperidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 1,46 (t, J = 7,07 Hz, 3H) 1,72 (m, 1H), 1,88 (m, 2H) 2,11 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 3,04 (t, J = 8,59 Hz, 2H) 3,58 (dd, J = 12,00, 4,67 Hz, 1H), 4,35 (c, J = 7,07 Hz, 3H) 7,79 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,55 (s, 1H); CLEM: M+1 340. Procedimiento E (Ejemplo 22).
285		6-(6-metilimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-N-[(2R,3R)-2-metilpiperidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d6) δ ppm 1,15-1,25 (m, 1H), 1,32 (d, J = 6,57 Hz, 3H) 1,67-1,73 (m, 1H), 1,80 - 1,87 (m, 1H), 1,95 - 2,01 (m, 2H) 2,57 (s, 3H) 2,95 - 3,03 (m, 1H), 3,22 - 3,29 (m, 1H), 4,33 - 4,39 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,18 - 8,25 (m, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 9,19 (s a, 2H) 9,46 (s a, 1H). Procedimiento D (Ejemplo 13).
286		6-(6-etoxi-1H-benzimidazol-1-il)-N-[(3S,4S)-4-metoxipiperidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, D2O): δ ppm 1,425-1,391 (m, 3H), 1,832-1,701 (m, 1H), 2,595-2,498 (m, 1H), 3,139-3,046 (m, 2H), 3,615-3,409 (m, 5H), 3,708-3,698 (m, 1H), 4,188-4,157 (m, 2H), 4,368-4,358 (m, 1H), 7,308-7,285 (d, 1H), 7,550 (s, 1H), 7,807-7,784 (d, 1H), 8,134 (s, 1H), 8,194 (s, 1H), 9,500 (s, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 15).
287		6-(5-etoxi-1H-benzimidazol-1-il)-N-[(3S,4S)-4-metoxipiperidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, D2O): δ ppm 1,425-1,391 (m, 3H), 1,813-1,785 (m, 1H), 2,530-2,484 (m, 1H), 3,182-3,041 (m, 2H), 3,525--3,414 (m, 4H), 3,656-3,615 (m, 1H), 3,740-3,684 (m, 1H), 4,218-4,166 (m, 2H), 4,352-4,316 (m, 1H), 7,279-7,251 (m, 1H), 7,366 (s, 1H), 8,019-7,996 (d, 1H), 8,110 (s, 1H), 8,191 (s, 1H), 9,493 (s, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 15).
288		2-[5-(6-[(3R,5S)-5-(metoximetil)pirrolidin-3-il]amino)pirazin-2-il]imidazo[2,11-b][1,3]tiazol-2-il]propan-2-ol. RMN 1H (300 MHz, MeOD) δ ppm 1,68 (s, 6 H), 1,93 - 2,13 (m, 2H), 2,83 -3,01 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,41 - 3,62 (m, 3H), 4,17 - 4,36 (m, 1H), 4,38 - 4,52 (m, 1H), 7,60 - 7,78 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 8,05 - 8,18 (m, 1H), 8,45 (s, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 14).

(Continúa)

Ej.	Estructura	Nombre, Datos y Procedimientos de Preparación
289		2-(5-{6-[(3R)-piperidin-3-ilamino]pirazin-2-il}imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-il)propan-2-ol. RMN ¹H (300 MHz, MeOD) δ ppm 1,50 - 1,67 (m, 2H), 1,67 (s, 6 H), 1,78 - 1,92 (m, 1H), 2,07 - 2,29 (m, 1H), 2,48 - 2,81 (m, 2H), 2,91 - 3,07 (m, 1H), 3,28 (d, J = 3,20 Hz, 1H), 3,90-4,03 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,48 (s, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 14).
290		2-[(3-{6-[(3R)-pyrrolidin-3-ilamino]pirazin-2-il}imidazo[1,2-a]pyridin-7-il)oxi]etanol. RMN ¹H (300 MHz, MeOD) δ ppm 2,07 - 2,25 (m, 2H) 2,35 - 2,54 (m, 1H), 3,38 - 3,52 (m, 3H) 3,54 - 3,66 (m, 1H), 3,95 (t, J = 4,43 Hz, 2H) 4,19 (t, J = 4,52 Hz, 2H) 4,67 (d, J = 3,20 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 5,46 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,10 (s a, 1H), 8,28 (s, 1H), 9,56 (d, J = 7,72 Hz, 1H); CLEM: M+H 341. Procedimiento A (Ejemplo 32).
291		(2S)-2-[(3-{6-[(3R)-pyrrolidin-3-ilamino]pirazin-2-il}imidazo[1,2-a]pyridin-7-il)oxi]propan-1-ol. RMN ¹H (300 MHz, MeOD) δ ppm 1,31 (d, J = 6,40 Hz, 3H) 2,10 - 2,26 (m, 1H), 2,36 - 2,55 (m, 1H), 3,33 - 3,42 (m, 1H), 3,42 - 3,55 (m, 2H) 3,55 - 3,68 (m, 1H), 3,89 - 4,06 (m, 2H) 4,10 - 4,26 (m, 1H), 4,60 - 4,74 (m, 1H), 6,85 (dd, J = 7,63, 2,54 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 2,45 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 9,51 (d, J = 7,72 Hz, 1H); CLEM: M+H 355. Procedimiento A (Ejemplo 32).
292		(2S)-2-[(3-{6-[(3R)-piperidin-3-ilamino]pirazin-2-il}imidazo[1,2-a]pyridin-7-il)oxi]propan-1-ol. RMN ¹H (300 MHz, MeOD) δ ppm 1,37 (d, J = 6,03 Hz, 3H) 1,67 - 1,81 (m, 1H), 1,82 - 1,93 (m, 1H), 2,04 - 2,17 (m, 1H), 2,19 - 2,32 (m, 1H), 2,94 - 3,15 (m, 2H) 3,47 - 3,61 (m, 1H), 3,74 (d, J = 5,09 Hz, 2H) 4,14 - 4,33 (m, 1H), 4,56 - 4,74 (m, 1H), 4,96 (d, J = 19,03 Hz, 1H), 6,78-6,91 (m, 1H), 7,04 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 9,48 (d, J = 7,54 Hz, 1H); CLEM: M+H 369. Procedimiento A (Ejemplo 32).

(Continúa)

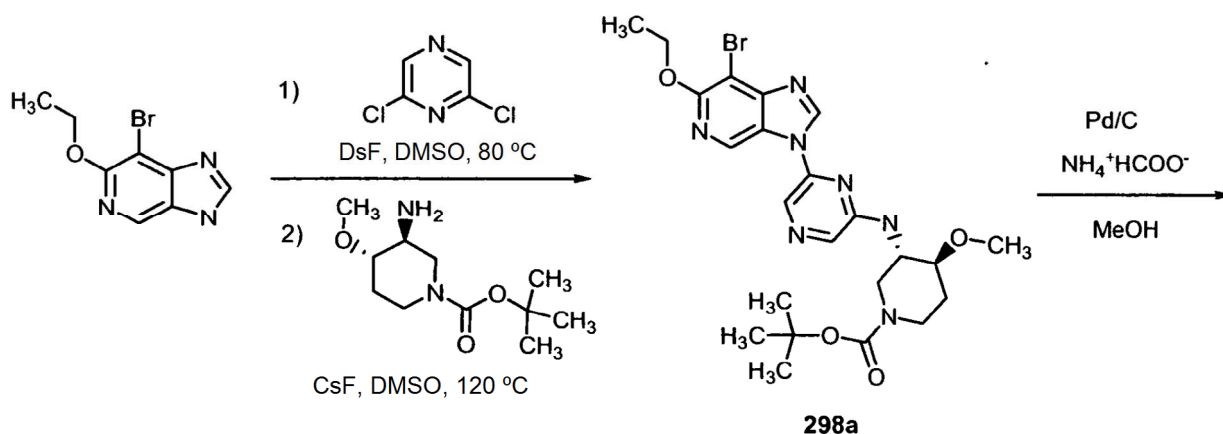
Ej.	Estructura	Nombre, Datos y Procedimientos de Preparación
293		(2S)-1-[(3-{6-[(3R)-piperidin-3-ilamino]pirazin-2-il}imidazo[1,2-a]piridin-7-il)oxi]propan-2-ol. RMN 1H (300 MHz, MeOD) δ ppm 1,31 (d, J = 6,40 Hz, 3H) 1,63 - 1,81 (m, 1H), 1,80 - 1,90 (m, 1H), 1,99 - 2,14 (m, 1H), 2,17-2,31 (m, 1H), 2,91 - 3,10 (m, 2H) 3,27 (s.a., 1H), 3,44 - 3,61 (m, 1H), 3,90-4,08 (m, 2H), 4,11 - 4,31 (m, 2H) 6,88 (dd, J = 7,72, 1,88 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 8,08 (s a, 1H), 8,24 (s, 1H), 9,49 (d, J = 7,54 Hz, 1H); CLEM: M+H 369. Procedimiento A (Ejemplo 32).
294		(2R)-2-[(3-{6-[(3R)-pirrolidin-3-ilamino]pirazin-2-il}imidazo[1,2-a]piridin-7-il)oxi]propan-1-ol. RMN 1H (300 MHz, MeOD) δ ppm 1,27 - 1,36 (m, 3H) 3,38 (dd, J = 12,90, 4,80 Hz, 1H), 3,47 - 3,60 (m, 2H) 3,67 (dd, J = 12,06, 6,22 Hz, 1H), 4,06 -4,15 (m, 1H), 4,16 - 4,27 (m, 2H) 4,67-4,79 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 9,65-9,71 (m, 1H); CLEM: M+H 355. Procedimiento A (Ejemplo 32).
295		2-[(3-{6-[(3R)-piperidin-3-ilamino]pirazin-2-il}imidazo[1,2-a]piridin-7-il)oxi]etanol. RMN 1H (300 MHz, MeOD) δ ppm 1,73 (t, J = 10,83 Hz, 1H), 1,79-1,90 (m, 1H), 2,00-2,13 (m, 1H), 2,16-2,29 (m, 1H), 2,92 - 3,05 (m, 2H) 3,23 (s a, 1H), 3,43 - 3,60 (m, 1H), 3,95 (t, J = 4,52 Hz, 2H) 4,19 (t, J = 4,52 Hz, 3H) 6,88 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 9,50 (d, J = 7,54 Hz, 1H), ; CLEM M + H 356. Procedimiento A (Ejemplo 32).
296		6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-5-metil-N-[(3R)-pirrolidin-3-il]pirazin-2-amina. RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,928 (m, 1H), 2,290 (m, 1H), 2,588 (s, 3H), 3,002 (m, 1H), 3,109 (m, 1H), 3,212 (m, 1H), 3,230 (m, 1H), 4,441 (m, 1H), 7,050 (t, 1H), 7,445 (t, 1H), 7,651 (s, 1H), 7,841 (s, 1H), 7,963 (s, 1H), 9,189 (d, 1H). Procedimiento A (Ejemplo 16, usar 16b-1).

(Continúa)

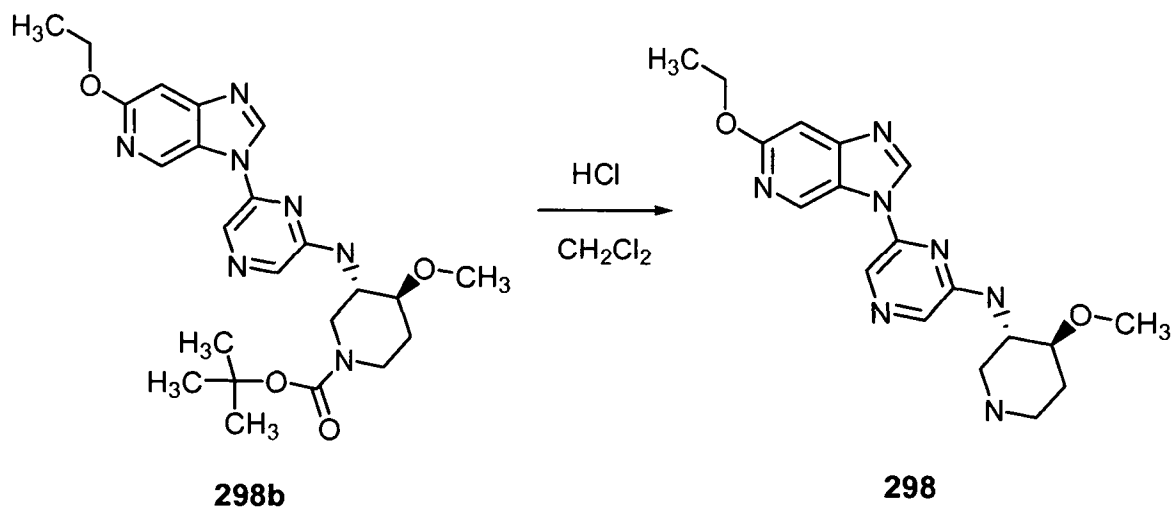
Ej.	Estructura	Nombre, Datos y Procedimientos de Preparación
297		[6-(6-Etoxi-imidazo[4,5-c]piridin-3-il)-pirazin-2-il]-((3R,5S)-5-metoximetil-pirrolidin-3-il)-amina. RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,43 (t, J = 7,07 Hz, 3H), 2,16 - 2,33 (m, 2H), 3,26 (d, J = 4,29 Hz, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,57 (d, J = 6,82 Hz, 1H), 3,61 - 3,70 (m, 2H), 3,97 (dd, J = 7,07, 3,28 Hz, 1H), 4,36 (c, J = 7,07 Hz, 2H), 4,70 (d, J = 4,29 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 9,15 (s, 1H). CLEM: M+1 370. Procedimiento A (Ejemplo 298)

Ejemplos Específicos Adicionales

Ejemplo 298 (Procedimiento A): [6-(6-Etoxi-imidazo[4,5-c]piridin-3-il)-pirazin-2-il]-((3S,4S)-4-metoxi-piperidin-3-il)-amina



5



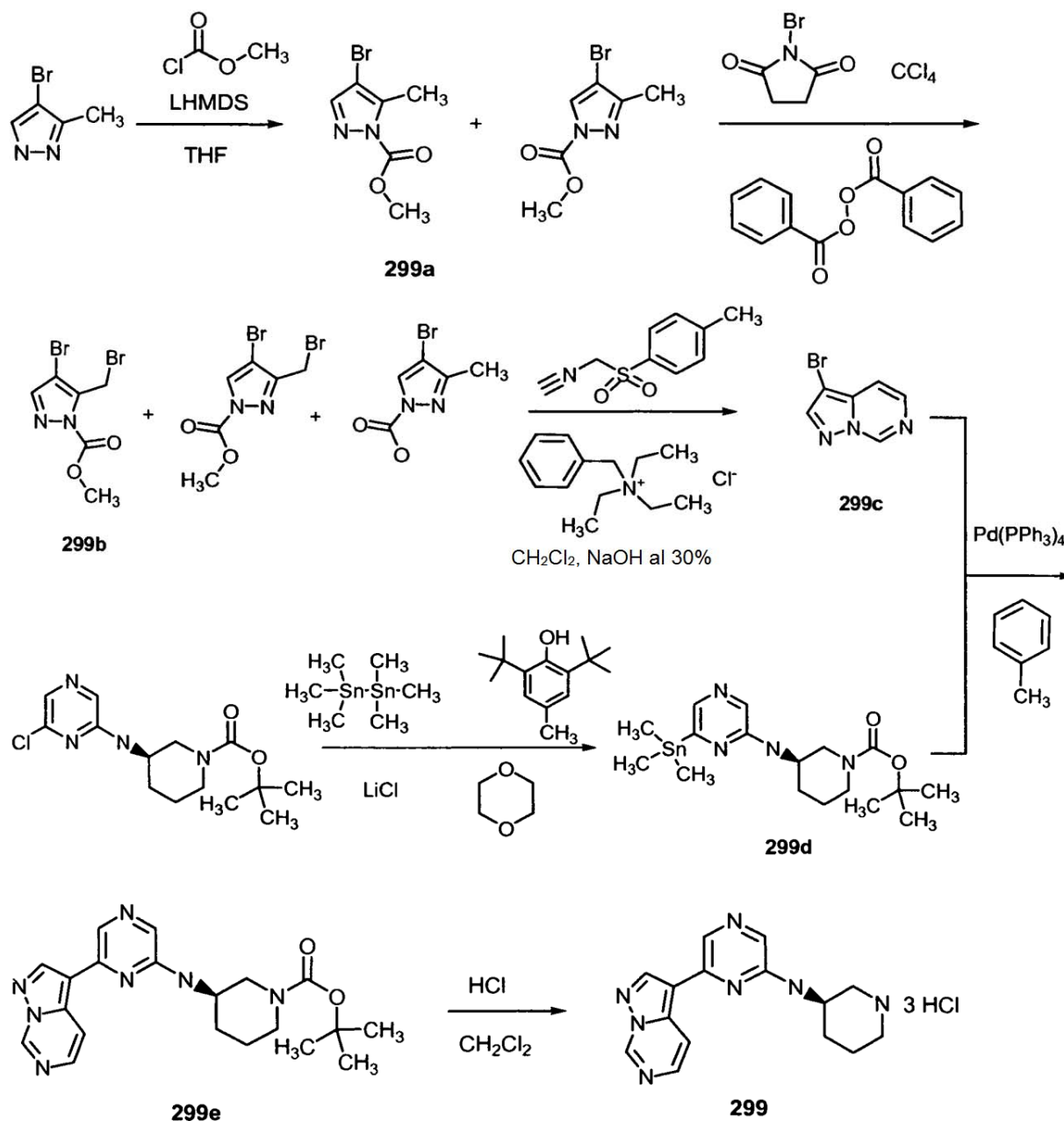
Preparación del Compuesto 298a: Éster *terc*-butílico del ácido (3S,4S)-3-[6-(7-bromo-6-etoxi-imidazo[4,5-c]piridin-3-il)-pirazin-2-ilamino]-4-metoxi-piperidin-1-carboxílico

Una mezcla de 7-bromo-6-etoxi-3H-imidazo[4,5-c]piridina (100 mg, 0,413 mmol), 2,6-dicloro pirazina (61,5 mg, 0,413

- 5 mmol) y CsF (126 mg, 0,826 mmol) en 1 ml de DMSO se calentó a 80 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió éster *terc*-butílico del ácido (3S,4S)-3-amino-4-metoxi-piperidin-1-carboxílico (100 mg, 0,434 mmol), se continuó calentando a 120 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en 15 ml de H₂O, se formó un sólido. El sólido se filtró y se añadieron 20 ml de MeOH, el material insoluble se filtró y se enjuagó con 10 ml de MeOH. El filtrado se concentró y se sometió a cromatografía en ISCO con EtOAc 100% para dar el compuesto del título **298a** en forma de un aceite de color pardo (90 mg, 40%).

Preparación del Compuesto 298b: Éster *terc*-butílico del ácido (3S,4S)-3-[6-(6-etoxi-imidazo[4,5-c]piridin-3-il)-pirazin-2-ilamino]-4-metoxi-piperidin-1-carboxílico

- 10 Una mezcla de **298a** (89 mg, 0,16 mmol), Pd al 10%/C húmedo (41 mg, 0,39 mmol) y formiato amónico (89 mg, 1,3 mmol) se calentó a reflujo durante 1,5 h. La reacción se filtró, el disolvente se evaporó y el producto en bruto se sometió a cromatografía en una ISCO con EtOAc al 100% para dar el compuesto del título **298b** en forma de un aceite (46 mg, 60%).
- 15 **298b** (46 mg, 0,098 mmol) se disolvió en 1 ml de CH₂Cl₂ anhidro, se añadieron 0,5 ml de HCl 4 M en dioxano, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se evaporó; el residuo se secó al vacío. El residuo se disolvió en 15 ml de MeOH al 5% /CH₂Cl₂, se añadieron 10 ml de H₂O y 1 ml de NaHCO₃ sat., la fase acuosa se extrajo con MeOH al 5%/CH₂Cl₂, las fases orgánicas se combinaron y se secaron al vacío para dar el compuesto del título **298** en forma de un sólido de color gris (32 mg, 88%). RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,43 (t, J = 7,07 Hz, 3H), 1,83 (c, J = 9,68 Hz, 1H), 2,42 (s a, 1H), 3,02-3,13 (m, 1H), 3,07 (d, J = 9,09 Hz, 1H), 3,39 (d, J = 13,89 Hz, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,58 (ddd, J = 8,21, 4,04, 3,92 Hz, 2H), 4,34 (c, J = 7,07 Hz, 2H), 4,29 (dt, J = 8,15, 4,14 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 9,09 (s a, 1H). CLEM: M+1 370,
- 20

Ejemplo 299 (Procedimiento H): (R)-Piperidin-3-il-(6-pirazolo[1,5-c]pirimidin-3-il-pirazin-2-il)-amina**Preparación del Compuesto 299a: Éster metílico del ácido 4-bromo-5-metil-pirazol-1-carboxílico**

Se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio en hexano (0,7 ml, 0,7 mmol, 1 M) a una solución de 4-bromo-3-metil-1H-pirazol (100 mg, 0,62 mmol) en una atmósfera de N₂ a -78 °C, y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante un periodo de 2 h. La mezcla se enfrió de nuevo a -78 °C, se añadió gota a gota cloroformato de metilo (0,7 mmol, 0,054 ml), se continuó agitando a -78 °C, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se trató con NH₄Cl, se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. El disolvente se evaporó y el producto en bruto se sometió a cromatografía en una ISCO con EtOAc al 10%/Heptano, se obtuvieron 128 mg de un sólido de color blanco en forma de una mezcla 1:1 del compuesto del título **299a** y éster metílico del ácido 4-bromo-3- metil-pirazol-1-carboxílico.

Preparación del Compuesto 299b: Éster metílico del ácido 4-bromo-5-bromometil-pirazol-1-carboxílico

Se añadieron bromo-N-succinimida (105 mg, 0,59 mmol) y peróxido de benzoílo (2 mg, 0,008 mmol) a una solución de la mezcla 1:1 de **299a** y éster metílico del ácido 4-bromo-3-metil-pirazol-1-carboxílico (128 mg, 0,58 mmol) en CCl₄ (6 ml), y la mezcla se agitó y se calentó a reflujo durante 6 h. La succinimida formada se retiró por filtración y el

disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en una ISCO con EtOAc al 10%/Heptano, se obtuvieron 110 mg de un sólido de color blanco en forma de una mezcla 1:0,4:0,6 del compuesto **299b**:éster metílico del ácido 4-bromo-3-bromometil-pirazol-1-carboxílico:éster metílico del ácido 4-bromo-3-metil-pirazol-1-carboxílico. La mezcla se usó para la siguiente etapa sin separación adicional.

5 Preparación del Compuesto **299c**: 3-Bromo-pirazolo[1,5-c]pirimidina

A una mezcla de 30 mg de **299b** anterior, isocianuro de (p-tolilsulfonil)metilo (20 mg, 0,1 mmol) y cloruro de trietilbencilamonio (4,8 mg, 0,02 mmol) a -10 °C se le añadió 1 ml de CH₂Cl₂:solución acuosa al 30% de NaOH 1:1. Después de agitar durante 20 min, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a presión reducida para dar un producto en bruto, que se sometió a cromatografía en una ISCO con EtOAc al 20%/Heptano para dar 3 mg del compuesto del título **299c** en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,43 (d, J = 6,32 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 6,32 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 9,20 (s, 1H). CLEM: M+1 198, 200.

Preparación del Compuesto **299d**: Éster *terc*-butilico del ácido (R)-3-(6-trimetilstannanil-pirazin-2-ilamino)-piperidin-1-carboxílico

Una mezcla de éster *terc*-butilico del ácido (R)-3-(6-cloro-pirazin-2-ilamino)-piperidin-1-carboxílico (200 mg, 0,64 mmol), diestano de hexametil (419 mg, 1,28 mmol), 2,6-bis(1,1-dimetiletil)-4-metilfenol (7,1 mg, 0,032 mmol), cloruro de litio (81,3 mg, 1,92 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (74 mg, 0,064 mmol) en 5 ml de 1,4-dioxano, se desgasificó y se purgó con nitrógeno, y se calentó a reflujo durante una noche. La reacción se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se sometió a cromatografía en una ISCO con EtOAc al 50%/Heptano para dar 180 mg de un aceite en forma de una mezcla 1:1 del compuesto del título **299d** y éster *terc*-butilico del ácido (R)-3-(6-cloro-pirazin-2-ilamino)-piperidin-1-carboxílico que se usó para la siguiente etapa sin separación adicional.

Preparación del Compuesto **299e**: Éster *terc*-butilico del ácido (R)-3-(6-pirazolo[1,5-c]pirimidin-3-il-pirazin-2-ilamino)-piperidin-1-carboxílico

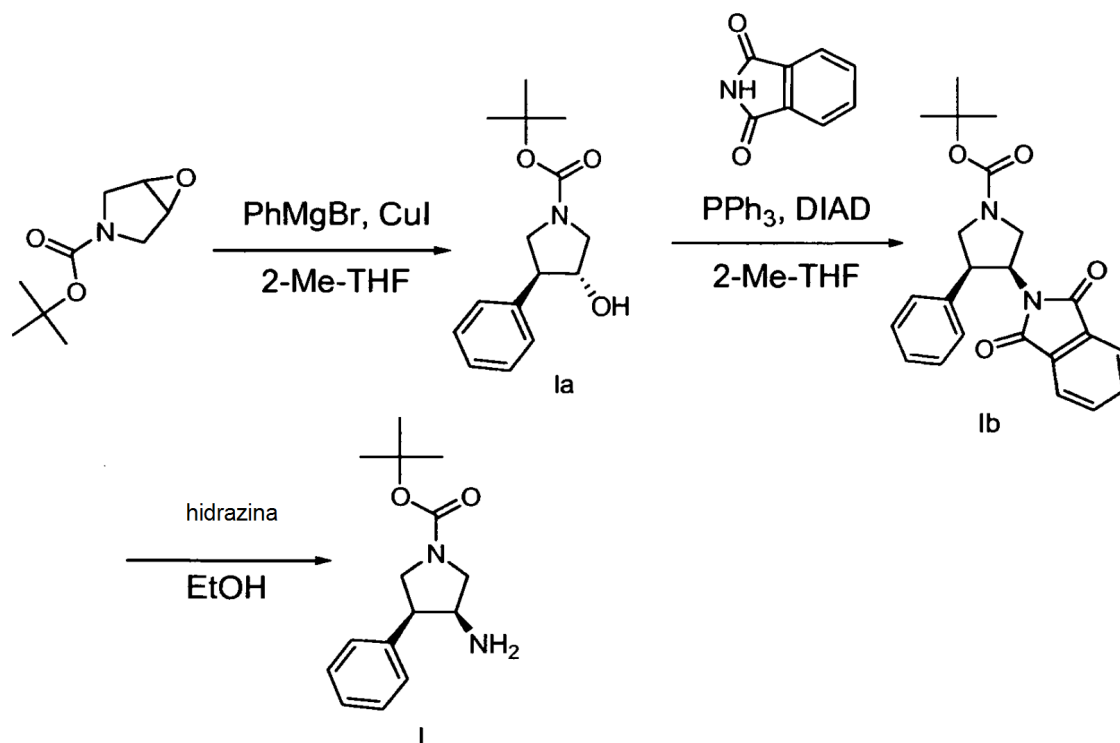
Una mezcla de **299c** (25 mg, 0,13 mmol), 167 mg de **299d** y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (15 mg, 0,013 mmol) en 4 ml de tolueno se calentó en un microondas a 160 °C durante 10 min. La reacción se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se cargó en una placa de TLC prep. (EtOAc al 60%/Heptano), lo que dio una mezcla del compuesto del título **299e** y el dímero de pirazina. El compuesto del título **299e** se purificó adicionalmente mediante una HPLC prep. accionada por masas en forma de un aceite (13,7 mg, 28%). RMN 1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,42 (s a, 9 H), 1,64 (s a, 2H), 1,71 (s a, 1H), 1,80 (s a, 1H), 2,06 (dd, J = 11,49, 7,45 Hz, 1H), 3,31 (s a, 1H), 3,60 (s a, 1H), 4,01 (d, J = 3,54 Hz, 1H), 4,76 (d, J = 6,57 Hz, 1H), 7,76 (s a, 1H), 7,97 (d, J = 6,32 Hz, 1H), 8,22 (s a, 2H), 8,52 (s, 1H), 9,29 (s, 1H). CLEM: M+1 396.

299e (13,7 mg, 0,035 mmol) se disolvió en 1 ml de CH₂Cl₂ anhidro, se añadió 1 ml de HCl 4 M en dioxano se añadió, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadieron 6 ml de CH₂Cl₂ anhidro, la mezcla se trató con ultrasonidos. El sólido se filtró y se enjuagó con 6 ml de CH₂Cl₂ y se secó al vacío para dar el compuesto del título **299** en forma de un sólido de color amarillo (10,7 mg, 75%). RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,83 (s a, 1H), 2,00 (s a, 1H), 2,14 (s a, 1H), 2,25 (s a, 1H), 3,09 - 3,21 (m, 2H), 3,36 (s a, 2H), 3,67 (d, J = 4,29 Hz, 1H), 4,52 (s a, 1H), 7,87 (s a, 1H), 8,18 (d, J = 5,81 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 6,06 Hz, 1H), 8,41 (s a, 1H), 8,87 (s, 1H), 9,56 (s, 1H). CLEM: M+1 296.

40

Síntesis de aminas que no están disponibles en el mercado

Ejemplo I: éster *terc*-butílico del ácido *cis*-(racémico)-3-amino-4-fenil-pirrolidin-1-carboxílico



Preparación del Compuesto Ia: éster *terc*-butílico del ácido trans-(racémico)-3-hidroxi-4-fenil-pirrolidin-1-carboxílico

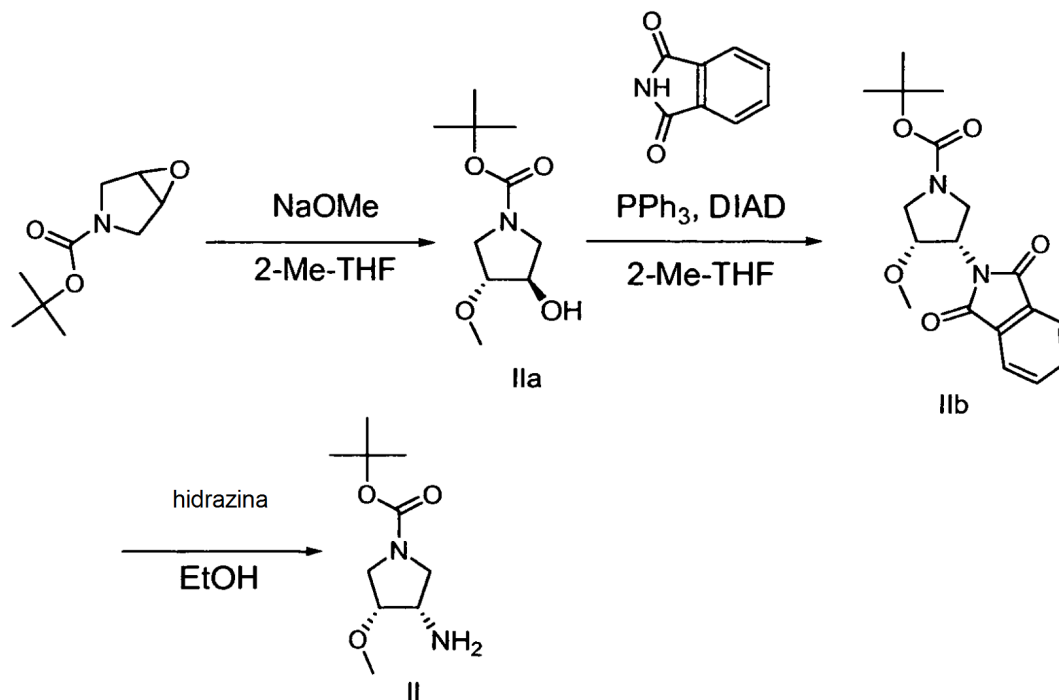
Se disolvió éster *terc*-butílico del ácido oxa-3-aza-biciclo[3,1,0]hexano-3-carboxílico (3 g, 16 mmol), en 2-metil-tetrahidrofurano (5 ml) y se añadió gota a gota a una solución de bromuro de fenilmagnesio (1,5 equiv., 24,3 ml de una solución 1,0 M) y yoduro de cobre (0,05 equiv.) a 0 °C. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La reacción se enfrió a 0 °C, se detuvo con una solución saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con NaHCO_3 y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 , y el disolvente se eliminó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO_2 (EtOAc al 15-40%/Heptano), lo que dio el compuesto del título **Ia** en forma de un aceite de color amarillo (3,59 g).

Preparación del Compuesto Ib: éster *terc*-butílico del ácido *cis*-(racémico)-3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-4-fenil-pirrolidin-1-carboxílico

Ia (3,59 g) se disolvió en 2-Me-THF, se añadieron ftalimida (2,35 g, 1,2 equiv.) y PPh_3 (4,23 g, 1,2 equiv.) y se agitó durante 1 h. La reacción se enfrió a 0 °C, se añadió lentamente DIAD (3,4 g, 1,2 equiv.) y la reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante una noche. La reacción se concentró y se disolvió en EtOAc, se lavó con NaOH 2 M y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . El disolvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO_2 (EtOAc al 25%/heptano), lo que dio el compuesto del título **Ib** en forma de un sólido de color blanco (3,8 g).

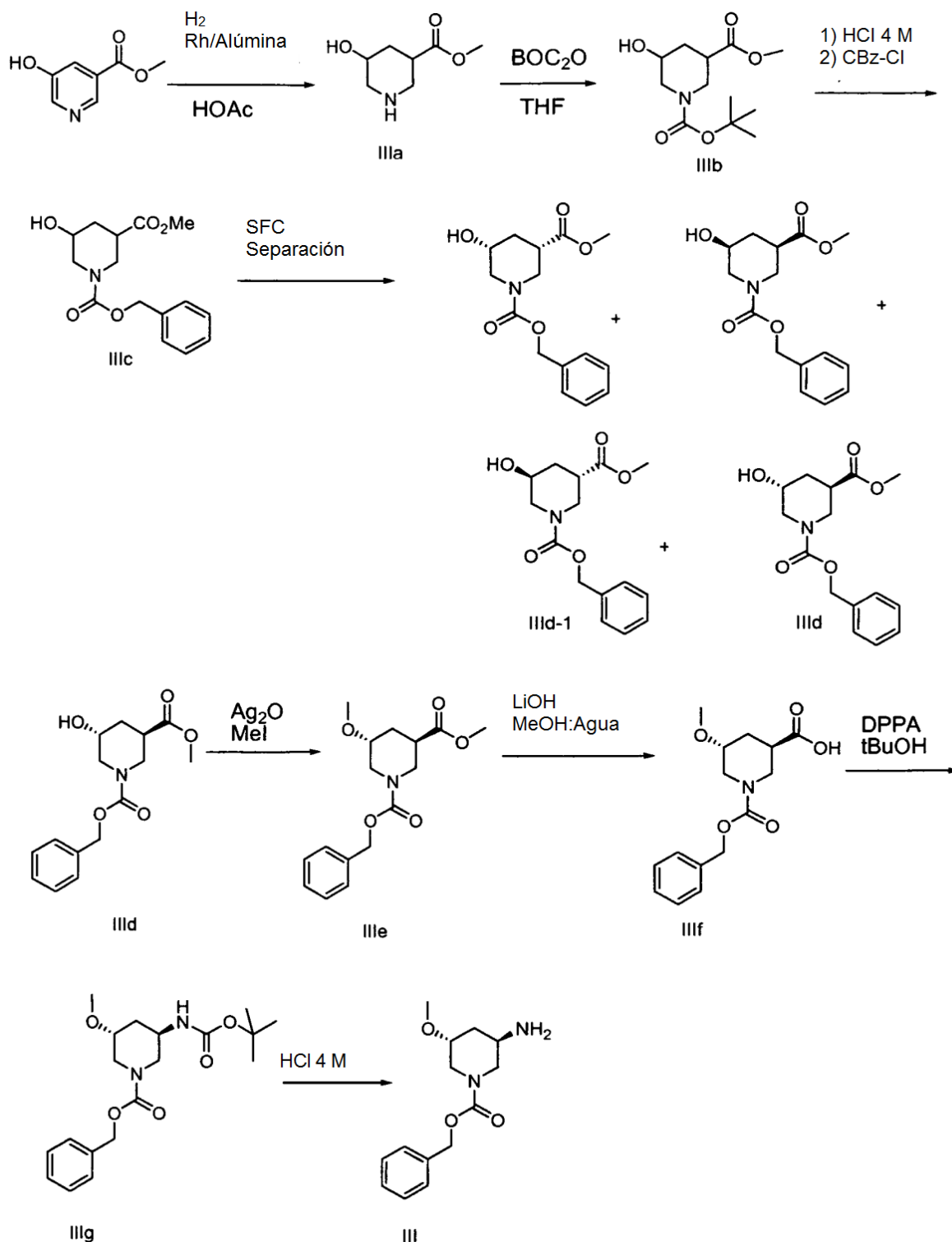
Ib (800 mg) se disolvió en etanol (20 ml) y se trató con hidrazina (10 equiv.) a temperatura ambiente durante 24 h. La reacción se filtró para retirar los sólidos y el filtrado se concentró del etanol (3 x 10 ml), lo que dio el compuesto del título **I** en forma de un aceite transparente (440 mg, 50%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,43 (s, 9 H) 3,11 (s, 1H), 3,35 (s, 1H), 3,44 (dd, $J = 7,05, 4,78$ Hz, 4H) 4,32 (s, 1H), 4,77 (s, 1H), 7,24 (d, $J = 1,76$ Hz, 3H) 7,33 (d, $J = 7,30$ Hz, 2H).

Ejemplo II: Éster *terc*-butílico del ácido *cis*-(racémico)-3-amino-4-metoxi-pirrolidin-1-carboxílico



Preparación del Compuesto IIa: Éster *tert*-butilico del ácido trans-(racémico)-3-Hidroxi-4-metoxi-pirrolidin-1-carboxílico

- 5 Se disolvió éster *terc*-butílico del ácido 6-oxa-3-aza-biciclo[3,1,0]hexano-3-carboxílico (3 g, 16 mmol) en 2-Me-THF (10 ml), se añadió una solución de metóxido sódico en metanol (10 ml de una solución al 25%) y la reacción se agitó a ta durante una noche. La reacción se detuvo con NH₄Cl sat. y se concentró, después de la extracción con EtOAc, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (EtOAc al 35%/heptano), lo que dio el compuesto del título **IIa** en forma de un aceite transparente (1,05 g).
- 10 **Preparación del Compuesto IIb: Éster *terc*-butílico del ácido cis-(racémico)-3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-4-metoxi-pirrolidin-1-carboxílico**
- IIa** (1,05 g) se disolvió en 2-Me-THF, se añadieron ftalimida (853 mg, 1,2 equiv.) y PPh₃ (1,54 g, 1,2 equiv.) y se agitaron durante 1 h. La reacción se enfrió a 0 °C, se añadió lentamente DIAD (1,24 g, 1,2 equiv.) y la reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante una noche. La reacción se concentró y se disolvió en EtOAc, se lavó con NaOH 2 M y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (EtOAc al 30%/heptano), lo que dio el compuesto del título **IIb** en forma de un aceite transparente (1,886 g).
- 15 **IIb** (1,886 g) se disolvió en etanol (20 ml) y se trató con hidrazina (10 equiv.) a temperatura ambiente durante 24 h. La reacción se filtró para eliminar los sólidos y el filtrado se concentró en etanol (3 x 10 ml), lo que dio el compuesto del título **II** en forma de un aceite transparente (570 mg, 25%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,45 (s, 10 H) 3,06 (s, 1H), 3,39 (s, 6 H) 3,56 (s, 2H) 3,65 (s, 1H), .
- 20

Ejemplo III: Éster bencílico del ácido (3R,5R)-3-amino-5-metoxi-piperidin-1-carboxílico**Preparación del Compuesto IIIa: Éster metílico del ácido 5-hidroxipiperidin-3-carboxílico (racémico)**

5 Se añadieron 5-hidroxipiperidin-3-carboxilato de metilo (22 g, 140 mmol), ácido acético (250 ml) y rodio sobre alúmina (2,2 g, 21 mmol) en un reactor de 1 l. La mezcla se hidrogenó a 1,38 MPa (200 psi) y 50 °C durante 18 h. La reacción se dejó enfriar, después se filtró a través de un papel de filtro de microfibras y se concentró al vacío, lo que proporcionó un residuo viscoso incoloro. El residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno y se secó, lo que dio el compuesto del título **IIIa** (25,4 g, 78%).

Preparación del Compuesto IIIb: 3-Metil éster de 1-*terc*-butil éster del ácido 5-Hidroxi-piperidin-1,3-dicarboxílico (racémico)

- 5 **IIIa** (25,4 g) se disolvió en THF (250 ml). Se añadió bicarbonato sódico acuoso, sat., seguido de la adición gota a gota de Boc anhídrido (28,5 g, 130,6 mmol). La mezcla se agitó durante 24 h. Se añadió acetato de etilo y la fase orgánica se extrajo, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. El residuo se concentró y se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo al 20% en heptanos a 50%). La zona activa recogida de KMnO₄/PMA dio el compuesto del título **IIIb** en forma de un aceite incoloro (19,7 g).

Preparación del Compuesto IIIc: 3-Metil éster de 1-bencil éster del ácido 5-hidroxi-piperidin-1,3-dicarboxílico (racémico)

- 10 **IIIb** (19,7 g) se disolvió en acetato de etilo (250 ml) y se añadió HCl 4 M en dioxano (125 ml). La mezcla se agitó durante una noche. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en THF (250 ml), la mezcla se enfrió a 0 °C, después se diluyó con bicarbonato sódico saturado. Se añadió en a gota a gota clorofornio de bencilo (15 g, 84 mmol). La mezcla se agitó durante una noche. Las fases orgánicas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo del 20% al 50% en heptanos). La zona activa principal de PMA/uv se recogió, lo que dio el compuesto del título **IIIc** en forma de un aceite incoloro (14,1 g).
- 15

Preparación del Compuesto IIId: 3-Metil éster de 1-bencil éster del ácido (3R,5R)-5-hidroxi-piperidin-1,3-dicarboxílico

- 20 Se separaron 14,1 g de mezcla de diastereómeros usando procedimientos de SFC quiral, lo que dio el compuesto del título **IIId**. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,78 - 1,87 (m, 1H), 2,76 - 2,89 (m, 1H), 3,07 - 3,22 (m, 1H), 3,28 - 3,45 (m, 2H) 3,56 (s a, 3H) 3,73-3,81 (m, 1H), 3,83-4,04 (m, 1H), 4,83-4,96 (m, 1H), 4,99- 5,13 (m, 2H) 7,26-7,44 (m, 5H).

Preparación del Compuesto IIle: 3-Metil éster de 1-bencil éster del ácido (3R,5R)-5-metoxi-piperidin-1,3-dicarboxílico

- 25 En un recipiente cerrado herméticamente se añadió **IIId** (300 mg, 1,02 mmol), óxido de plata (II) (237 mg, 1,02 mmol) y yodometano (2,05 ml, 0,5 M). La mezcla se calentó a reflujo 16 h. La reacción se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100%/Heptanos), lo que dio el compuesto del título **IIle** en forma de un aceite transparente (186 mg, 59%). RMN 1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 1,57 (s, 3H) 1,70 - 1,90 (m, 1H), 2,10-2,26 (m, 1H), 2,80 - 2,95 (m, 1H), 2,98 - 3,09 (m, 1H), 3,25 - 3,32 (m, 1H), 3,37 - 3,41 (m, 1H), 3,41 - 3,54 (m, 1H), 3,64 - 3,69 (m, 2H) 4,10 - 4,17 (m, 1H), 4,20 - 4,35 (m, 1H), 5,13 (d, 2H) 7,29 - 7,44 (m, 5H). CLEM m/z 308 (M+1).
- 30

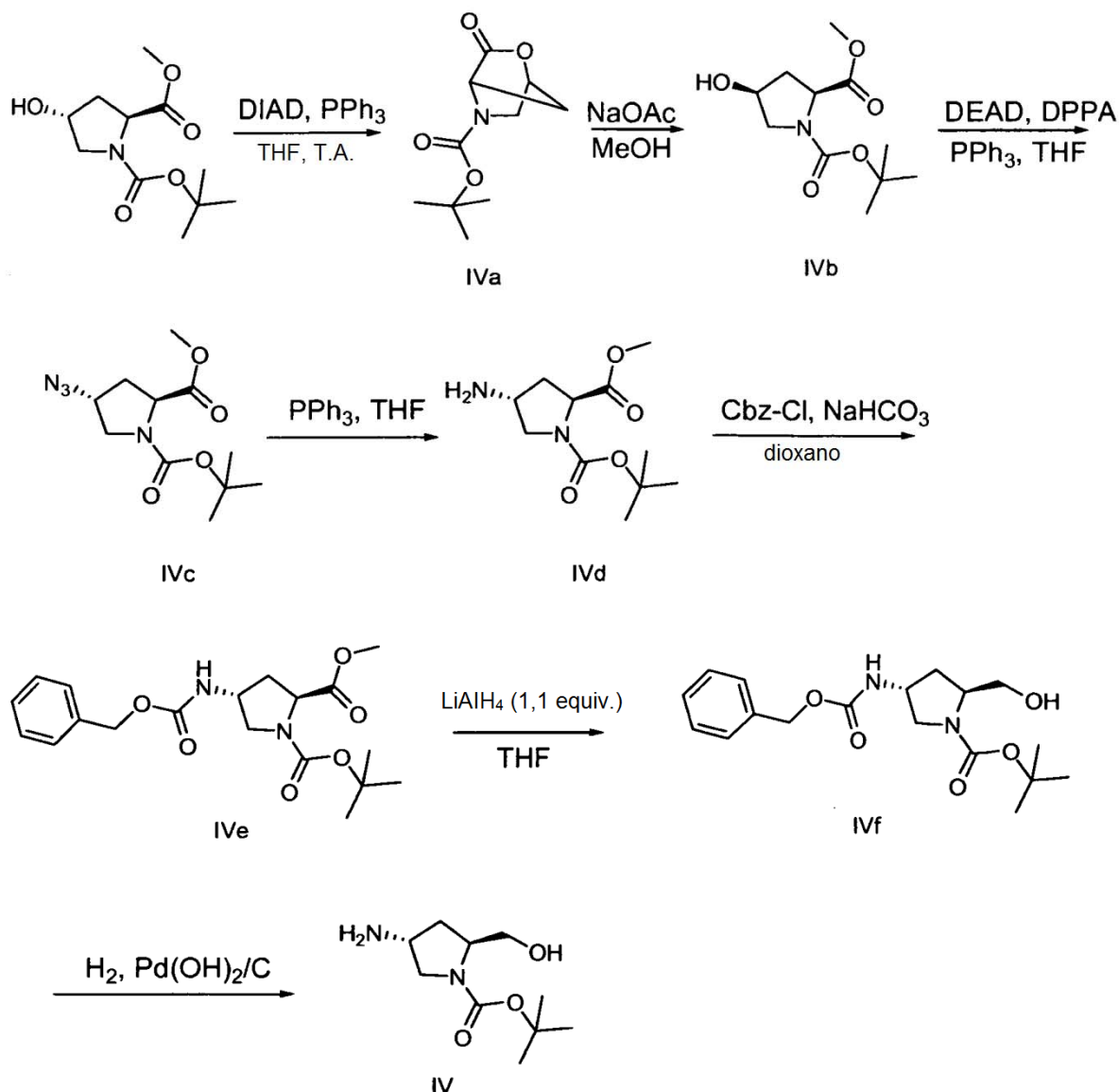
Preparación del Compuesto IIIf: 1-Bencil éster del ácido (3R,5R)-5-metoxi-piperidin-1,3-dicarboxílico

- 35 En un matraz se añadió **IIle** (182 mg, 0,592 mmol), LiOH (28 mg, 1,18 mmol) y MeOH:agua 3:1 (6 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se concentró y se neutralizó a pH 5 con HCl 1 N. El compuesto se purificó por HPLC prep., lo que dio el compuesto del título **IIIf** en forma de un aceite transparente (140 mg, rendimiento del 80%). CLEM m/z 294 (M+1)

Preparación del Compuesto IIlg: Éster bencílico del ácido (3R,5R)-3-*terc*-butoxicarbonilamino-5-metoxi-piperidin-1-carboxílico

- 40 **IIIf** (140 mg) se disolvió en tBuOH (2,5 ml, 0,2 M) y se trató con TEA (93 ul, 0,67 mmol). Después, la mezcla se trató con DPPA (0,124 ml, 0,572 mmol) y se calentó a 90 °C durante 16 h. Se diluyó con agua y EtOAc. La fase acuosa se extrajo con EtOAc 5 x 20 ml. Se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se purificó mediante Biotage, EtOAc al 0-100%/Heptanos, lo que dio el compuesto del título **IIIf** en forma de un aceite transparente (100 mg, 58%). RMN 1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 1,21 -1,33 (m, 1H), 1,35 - 1,53 (m, 9 H) 1,84 - 1,92 (m, 1H), 2,90 - 3,16 (m, 1H), 3,28 - 3,50 (m, 5H) 3,50 - 3,71 (m, 1H), 3,74 - 4,27 (m, 2H) 5,08 - 5,27 (m, 2H) 7,28 - 7,40 (m, 5H). CLEM m/z 365 (M+1).
- 45

Una solución del **IIIf** (100 mg, 0,274 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió HCl 4 M en dioxano (0,137 ml, 0,548 mol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se concentró al vacío, lo que dio el compuesto del título **III** en forma de una goma de color castaño (44 mg, 61%). CLEM m/z 265 (M+1)

Ejemplo IV: (2S,4R)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**Preparación del Compuesto IVa: 3-Oxo-2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptano-5-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de (2S,4R)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxilato de 2-metil 1-*terc*-butilo (170,0 g, 0,736 mol) y PPh₃ (237,0 g, 0,88 mol) en THF seco (1,5 l) se le añadió gota a gota DIAD (178,35 g, 0,88 mol) a 0 °C en una atmósfera de gas N₂. Después de la adición, la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El análisis TLC (éter de petróleo/EtOAc 3:1) indicó que el compuesto 1A se había consumido por completo. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/EtOAc 6:1), lo que dio el compuesto del título **IVa** en forma de un sólido de color blanco (110,0 g, rendimiento: 72,0%).

Preparación del Compuesto IVb: (2S,4S)-4-Hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxilato de 2-metil 1-*terc*-butilo

Una solución de **IVa** (47,0 g, 0,22 mol) y NaOAc (36,0 g, 0,44 mol) en MeOH seco (1,0 l) se agitó a 40 °C en una atmósfera de gas N₂ durante una noche. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se repartió entre agua (1,0 l) and EtOAc (1,0 l). La fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (500 ml x 2). Las fases de EtOAc combinadas se lavaron con salmuera (600 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío, lo que dio el compuesto del título **IVb** en forma de un sólido de color blanco (53,0 g, rendimiento: 98,0%).

Preparación del Compuesto IVc: (2S,4R)-4-Azidopirrolidin-1,2-dicarboxilato de 2-metil 1-*terc*-butilo

A una solución de **IVb** (70,0 g, 0,286 mol) en THF seco (700 ml) se le añadieron PPh₃ (75,0 g, 0,286 mol) y DEAD

(59,5 g, 0,342 mol) a 0 °C. Después de agitar a esta temperatura durante 0,5 horas, a la mezcla de reacción se le añadió gota a gota DPPA (93,89 g, 0,342 mol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. La solución de **IVc** se usó para la siguiente etapa sin ninguna purificación.

Preparación del Compuesto IVd: (2S,4R)-4-Aminopirrolidin-1,2-dicarboxilato de 2-metil 1-terc-butilo

- 5 A una solución agitada de **IVc** (77,3 g, 0,286 mol) en THF (0,7 l) se le añadió en porciones PPh₃ (80,0 g, 0,684 mol), seguido de la adición de agua (12,87 ml, 0,75 mol). La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó con diclorometano (1,0 l). La fase de diclorometano se acidificó con ácido cítrico acuoso al 10% a pH 4-5 y después se extrajo con diclorometano (500 ml x 2) para eliminar impurezas. La fase acuosa se basificó con Na₂CO₃ acuoso saturado a pH 8-9 y después se extrajo con CH₂Cl₂ (500 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío, lo que dio el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (37,0 g, rendimiento: 53%).

Preparación del Compuesto IVe: (2S,4R)-4-[[Benciloxi]carbonil]amino}pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 2-metil 1-terc-butilo

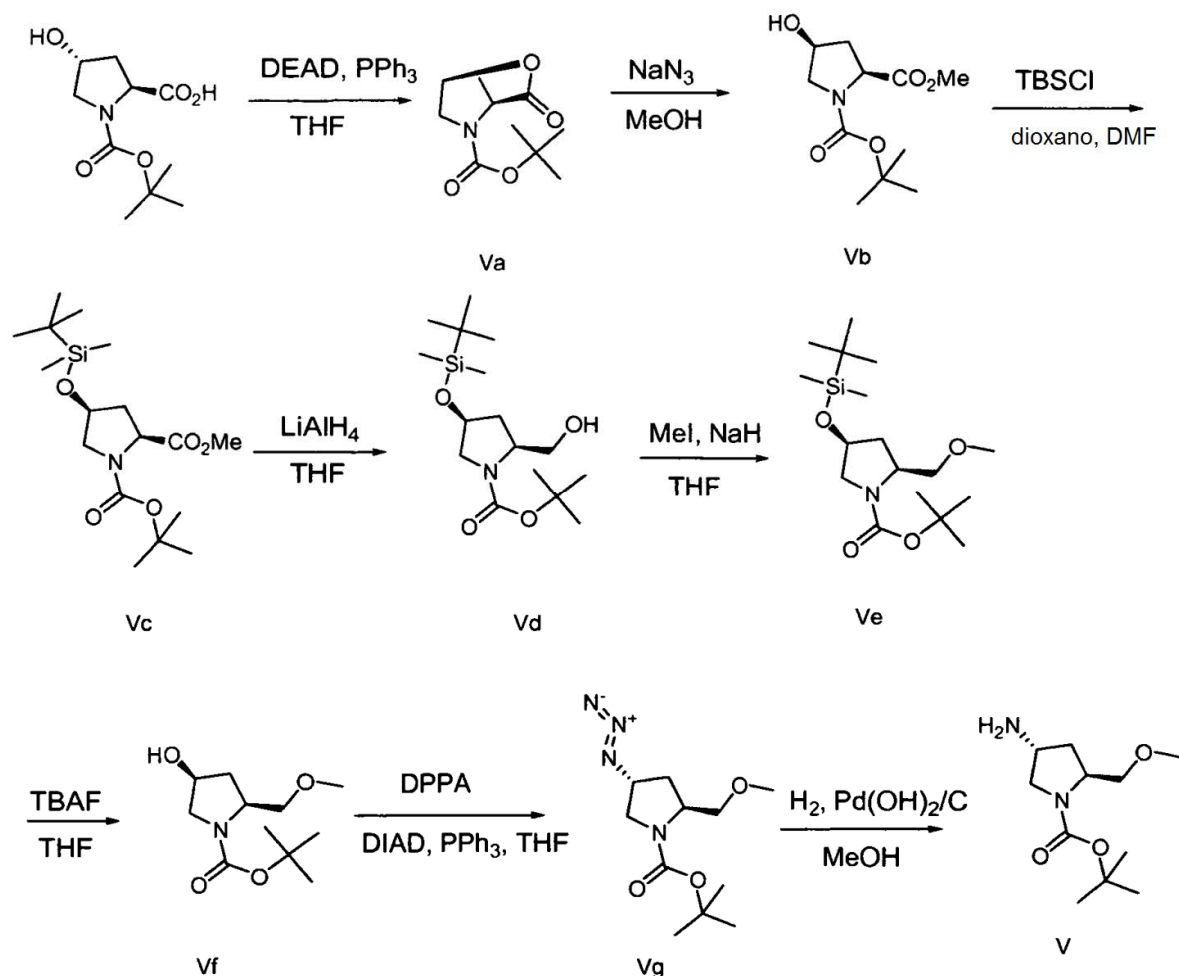
- 15 A una solución de **IVd** (37,0 g, 0,15 mol) y Cbz-Cl (30,7 g, 0,18 mol) en dioxano (370 ml) se le añadió NaOH acuoso (10%, 370 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se repartió entre agua (1,0 l) y EtOAc (1,0 l). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (1,0 l x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/EtOAc de 3:1), lo que dio el compuesto del título **IVe** en forma de un sirope incoloro (45,0 g, rendimiento: 79,2%). RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) 7,38-7,32 (m, 5H), 5,10 (s, 2H), 4,95-4,86 (m, 1H), 4,37-4,26 (m, 2H), 3,79-3,73 (m, 4H), 3,39-3,28 (m, 1H), 2,31-2,19 (m, 2H), 1,45-1,40 (d, 9H).

Preparación del Compuesto IVf: (2S,4R)-4-[[Benciloxi]carbonil]amino}-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

- 25 A una suspensión agitada de LiAlH₄ (1,2 g, 31,73 mmol) en THF seco (100 ml) se le añadió gota a gota una solución de **IVe** (8,0 g, 21,15 mmol) en THF seco (20 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. La mezcla de reacción se inactivó con NaOH acuoso al 10% (10 ml) a 0 °C y después se diluyó con EtOAc (500 ml). La mezcla resultante se filtró y se lavó con EtOAc (300 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (200 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para producir un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/EtOAc de 4:1 a 2:1), lo que dio el compuesto del título **IVf** en forma de un sirope incoloro (3,0 g, 41%). RMN 1H (400 MHz, DMSO): 7,51-7,47 (m, 1H), 7,36-7,33 (m, 5H), 5,05 (s, 2H), 4,79-4,71 (m, 1H), 4,15-4,08 (m, 1H), 3,76-3,56 (m, 1H), 3,42-3,33 (m, 3H), 3,11-3,06 (m, 1H), 2,12-1,99 (m, 1H), 1,83-1,70 (m, 1H), 1,37 (s, 9H).

- 35 **IVf** (800 mg, 2,3 mmol) se disolvió en EtOAc (30 ml) y MeOH (10 ml) y la solución transparente resultante se trató con Pd(OH)₂ al 20% sobre carbono (80 mg) e hidrógeno (1 atm). Después de 18 horas, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida, lo que dio el compuesto del título **IV** en forma de un sólido de color blanco (490 mg, rendimiento del 99%). RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) 4,66 (s a, 1H), 3,63 - 3,77 (m, 1H), 3,40 - 3,51 (m, 2H), 3,15 - 3,36 (m, 3H), 2,82-2,96 (m, 1H), 1,89 - 2,04 (m, 1H), 1,78 (s a, 1H), 1,51 -1,64 (m, 1H), 1,39 (s, 9H). CLEM m/z 117 (M-BOC+1).

40

Ejemplo V: (2S,4R)-4-Amino-2-(metoximetil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**Preparación del Compuesto Va: (1S,4S)-3-Oxo-2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptano-5-carboxilato de *terc*-butilo**

5 A una solución de (4R)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-hidroxi-L-prolina (100 g, 0,443 mol) y PPh₃ (227 g, 0,866 mol) en THF seco (1 l) se le añadió gota a gota DEAD (151 g, 0,866 mol) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de la adición, la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo:acetato de etilo = 20:1-5:1), lo que dio el compuesto del título **Va** en forma de un sólido de color amarillo (106,5 g).

Preparación del Compuesto Vb: 2-Metil (2S,4S)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo

10 A una solución de **Va** (135 g, 0,634 mol) en MeOH seco (1000 ml) se le añadió NaN₃ (41,5 g, 0,634 mol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 40 °C y se agitó durante 18 h. La reacción se concentró al vacío para retirar la mayoría del disolvente por debajo de 30 °C. El residuo se vertió en 500 ml de agua y se extrajo con CH₂Cl₂ (200 ml x 4). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío, lo que dio el compuesto del título **Vb** en forma de un sólido de color blanco (140,5 g, 90,5%).

15

Preparación del Compuesto Vc: (2S,4S)-4-[(*terc*-Butil(dimetil)sNil]oxi}pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 2-metil 1-*terc*-butilo:

20 A una solución de **Vb** (90 g, 0,36 mol) e imidazol (50 g, 0,734 mol) en DMF seca (1 l) se le añadió en porciones TBSCl (82,7 g, 0,551 mol) a 0 °C. Después de la adición, la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La reacción se vertió en 1 l de agua y se extrajo con acetato de etilo (300 ml x 5). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío, lo que dio el compuesto del título **Vc** en forma de un aceite incoloro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (125,5 g).

Preparación del Compuesto Vd: (2S,4S)-4-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

- 5 A una suspensión de LiAlH_4 (38 g, 1,0 mol) en THF seco (1 l) se le añadió gota a gota una solución de **Vc** (180 g, 0,5 mol) en THF seco (1 l) a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ en una atmósfera de nitrógeno. Después de la adición, la reacción se mantuvo a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ y se agitó durante 3 h. La reacción se interrumpió añadiendo gota a gota 10% de NaOH acuoso. El sólido precipitado se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío, lo que dio el compuesto del título **Vd** en forma de un aceite de color amarillo claro (86,5 g, 52,2%).

Preparación del Compuesto Ve: (2S,4S)-4-[[*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi]-2-(metoximetil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

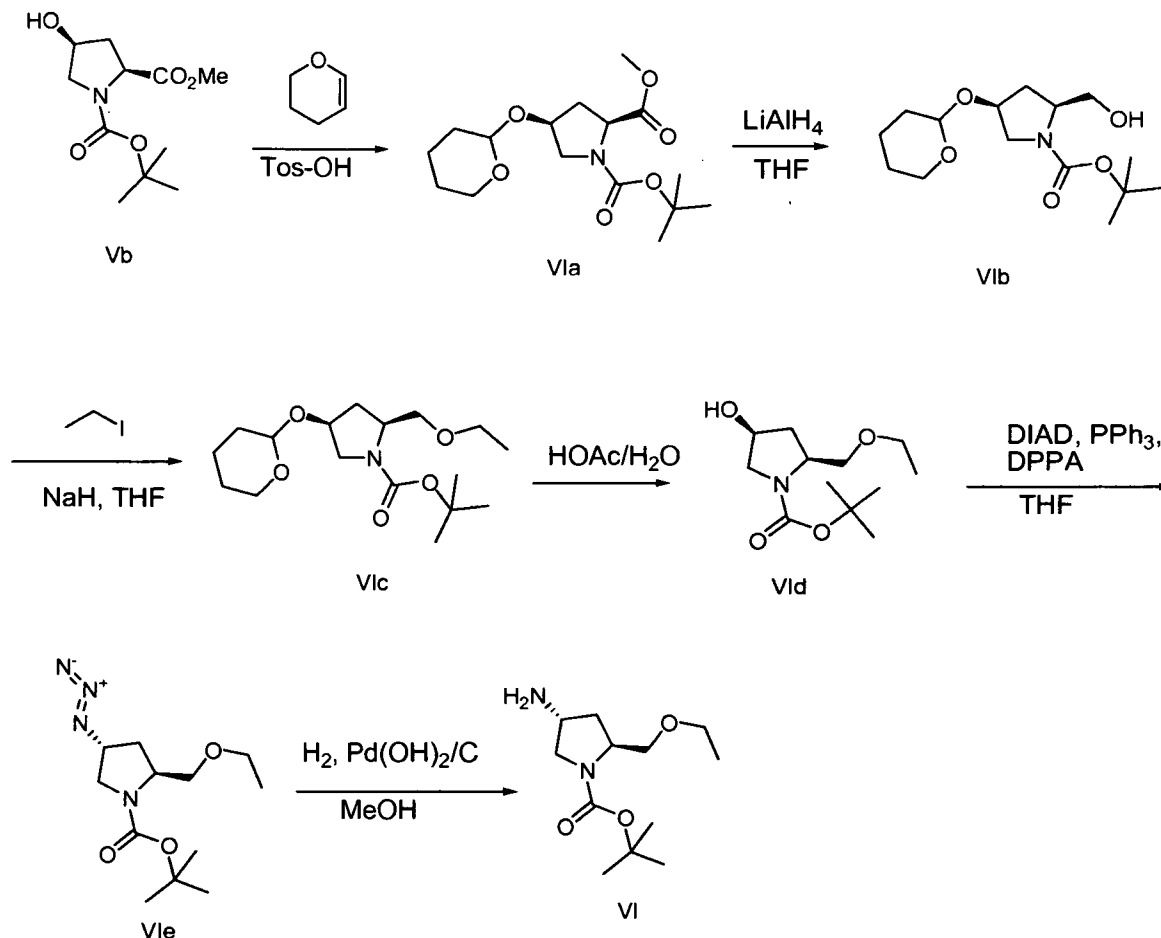
- 10 A una solución de **Vd** (35 g, 0,106 mol) en THF seco (500 ml) se le añadió en porciones NaH (6,4 g, 0,159 mol) a $0\text{ }^\circ\text{C}$ en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 h. Se añadió gota a gota MeI a esta mezcla a $0\text{ }^\circ\text{C}$. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La reacción se vertió en hielo/agua con agitación y se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 4). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (150 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo:acetato de etilo = 50:1-10:1), lo que dio el compuesto del título **Ve** en forma de un aceite de color amarillo claro (20 g, 54,8%).
- 15

Preparación del Compuesto Vf: (2S,4S)-4-Hidroxi-2-(metoximetil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

- 20 Una solución de **Ve** (31 g, 89,72 mmol) y TBAF (47 g, 0,179 mol) en THF (400 ml) se calentó a reflujo durante 24 h. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (éter de petróleo:acetato de etilo = 30:1 ~ 10:1), lo que dio el compuesto del título **Vf** (20,2 g, 97,35%) en forma de un aceite de color amarillo claro.

Preparación del Compuesto Vg: (2S,4R)-4-Azido-2-(metoximetil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

- 25 A una solución de **Vf** (20 g, 86,47 mmol) y PPh_3 (27,2 g, 0,104 mol) en THF seco (200 ml) se le añadió gota a gota DIAD (21 g, 0,104 mol) a $0\text{ }^\circ\text{C}$ en una atmósfera de nitrógeno. Después, se añadió gota a gota DPPA (28,6 g, 0,104 mol). Después de la adición, la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante una noche. El análisis TLC (éter de petróleo:acetato de etilo = 4:1) mostró que la reacción se había completado. La reacción se concentró al vacío por debajo de $30\text{ }^\circ\text{C}$. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo:acetato de etilo = 100:1-20:1), lo que dio compuesto del título **Vg** (15,1 g, 67,7%) en forma de un aceite de color amarillo claro.
- 30 Una mezcla de **Vg** (15 g, 58,6 mmol) y $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (2,0 g) en MeOH (200 ml) se hidrogenó en una atmósfera de H_2 (0,17 MPa (25 psi), temperatura ambiente) durante 48 h. La mezcla se filtró a través de una capa de Celite. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (CH_2Cl_2 :MeOH = 100:1-15:1), lo que dio el compuesto del título **V** (9,8 g, 72,8%) en forma de un aceite de color pardo.

Ejemplo VI: (2S,4R)-4-Amino-2-(etoximetil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**Preparación del Compuesto Via: (2S,4S)-4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 2-metil de 1-*terc*-butilo**

- 5 Una solución de **Vb** (170 g, 0,694 mol), 3,4-dihidro-2H-pirano (174,9 g, 2,082 mol) y Tos-OH (4,0 g) en éter seco (2 l) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se concentró al vacío, lo que dio el compuesto del título **Vla** (239,5 g) en forma de un aceite de color amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Preparación del Compuesto Vlb: (2S,4S)-2-(Hidroximetil)-4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

- 10 A una suspensión de LiAlH_4 (34,9 g, 0,917 mol) en THF seco (1000 ml) se le añadió gota a gota una solución de **Vla** (150 g, 0,459 mol) en THF seco (1000 ml) a -20 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de la adición, la reacción se mantuvo a -20 °C y se agitó durante 3 h. La reacción se interrumpió añadiendo gota a gota 10% de NaOH acuoso. El sólido precipitado se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (éter de petróleo:acetato de etilo = 50:1-5:1), lo que dio el compuesto del título **Vlb** (105 g, 76,5%) en forma de un aceite de color amarillo claro.

Preparación del Compuesto Vlc: (2S,4S)-2-(etoximetil)-4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo:

- 20 A una solución de **Vlb** (50 g, 0,166 mol) en THF seco (600 ml) se le añadió en porciones NaH (13,3 g, 0,332 mol) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 h. Se añadió gota a gota yodoetano (77,2 g, 0,498 mol) a esta mezcla a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La reacción se vertió en hielo/agua con agitación y se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 5). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío, lo que dio el compuesto del título **Vlc** (51,5 g) en forma de un aceite de color pardo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

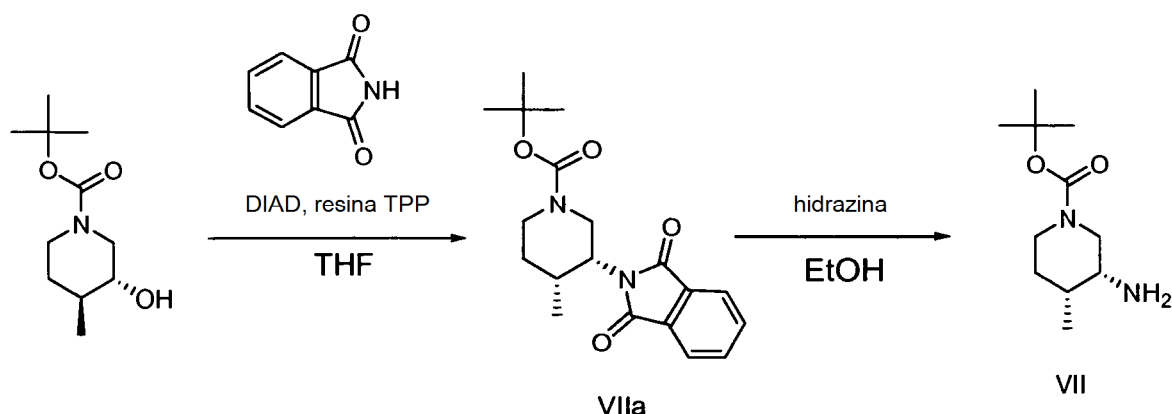
Preparación del Compuesto VId: (2S,4S)-2-(Etoximetil)-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Una solución de **VId** (51,0 g, 0,155 mol) en HOAc/H₂O (1:1, 500 ml) se calentó a 40 °C y se agitó durante una noche. La reacción se basificó con NaHCO₃ sólido a pH ~8 y se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 5). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml) y se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo:acetato de etilo = 30:1-10:1), lo que dio el compuesto del título **VId** (20,6 g, 54,2%) en forma de un aceite de color pardo.

Preparación del Compuesto VIe: (2S,4R)-4-Azido-2-(etoximetil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de **VId** (22 g, 89,8 mmol) y PPh₃ (28,2 g, 108 mmol) en THF seco (400 ml) se le añadió gota a gota DIAD (21,8 g, 108 mmol) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después, se añadió gota a gota DPPA (29,6 g, 108 mmol). Después de la adición, la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La reacción se concentró al vacío por debajo de 30 °C. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 100:1~10:1), lo que dio el compuesto del título **VIe** (15,4 g, 63,6%) en forma de un aceite incoloro.

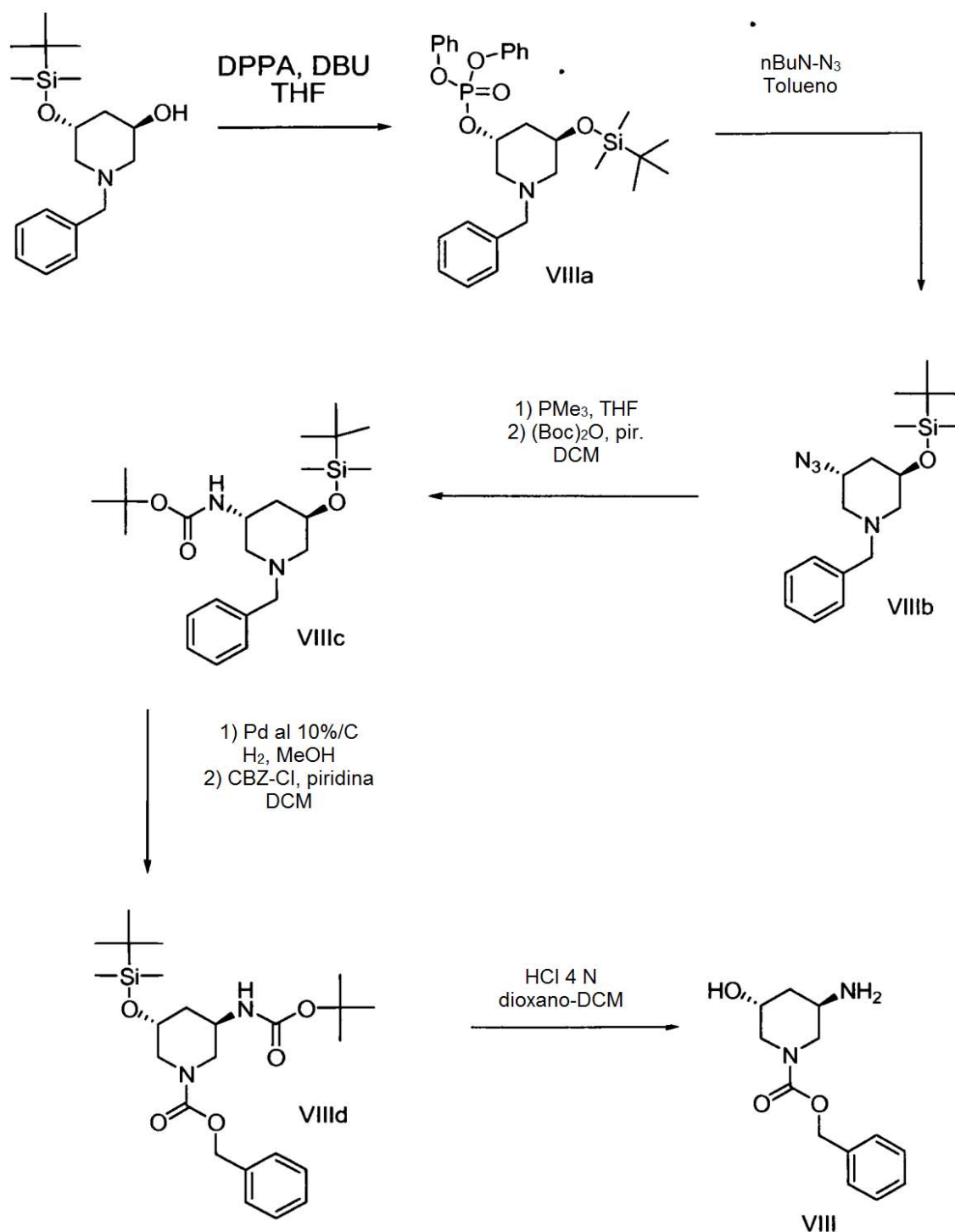
Una mezcla de **VIe** (15 g, 55,6 mmol) y Pd(OH)₂/C (2,0 g) en MeOH (200 ml) se hidrogenó en un atmósfera de H₂ (0,17 MPa (25 psi), temperatura ambiente) durante 5 h. La mezcla se filtró a través de una capa de Celite. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (CH₂Cl₂:MeOH = 100:1-20:1), lo que dio el compuesto del título **VI** (11,05 g, 81,5%) en forma de un aceite de color pardo.

Ejemplo VII: Éster *terc*-butílico del ácido (3R,4R)-3-amino-4-metil-piperidin-1-carboxílico**Preparación del Compuesto VIIa: Éster *terc*-butílico del ácido (3R,4R)-3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-4-metil-piperidin-1-carboxílico**

A una solución de éster *terc*-butílico del ácido trans-3-hidroxi-4-metil-piperidin-1-carboxílico (1,78 g, 8,28 mmol) (WO 01/87838), ftalimida (1,46 g, 9,94 mmol) y resina TPP (4,14 g) en THF anhidro (30 ml) a 23 °C, se le añadió DIAD (2,4 ml, 12,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 48 h, después, la resina se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un aceite. El aceite en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando gel de sílice (EtOAc al 0-50%-Heptano), lo que dio el compuesto del título **VIIa** (1,6 g, rendimiento del 47%).

Una solución del **VIIa** (1,6 g) en EtOH (15 ml) se trató con hidrato de hidrazina (2,3 ml, 46 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 12 h. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un aceite y se purificó por cromatografía ultrarrápida usando gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 30-100% en heptano, lo que dio el compuesto del título **VII** en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 0,95 (d, J = 6,82 Hz, 3H) 1,16-1,34 (m, 2H) 1,45 (s, 9 H) 1,71 (d, J = 3,54 Hz, 1H), 2,84 (s a, 2H) 2,99 (d, J = 12,88 Hz, 1H), 3,76 - 3,86 (m, 1H), 3,85 - 4,01 (m, 1H). CLEM: M+1=215.

Ejemplo VIII: Éster bencílico del ácido (3R,5R)-3-amino-5-hidroxi-piperidin-1-carboxílico

Preparación del Compuesto VIIIa: Difenil éster de (3R,5R)-1-bencil-5-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-piperidin-3-il éster del ácido fosfórico

- 5 A una solución de (3R,5R)-1-bencil-5-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-piperidin-3-ol (322 mg, 1 mmol) en THF (3,3 ml) enfriada a 0 °C se le añadió DBU (164 μl , 1,1 mmol) seguido de difenilfosforil azida (237 μl , 1,1 mmol). La reacción se dejó en agitación a 23 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se inactivó con bicarbonato sódico saturado (1 ml) y después se extrajo con EtOAc (10 ml). La fase de EtOAc se lavó con salmuera, después se secó con Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 0-60%-heptano), lo que dio el compuesto del título **VIIIa** en forma de un aceite transparente (2,8 g, 81%).
- 10

RMN 1H (400 MHz, CLOROFORMO-d)- 0,01 (d, J = 4,29 Hz, 6 H) 0,85 (s, 9 H) 1,54 - 1,74 (m, 1H), 1,96 - 2,18 (m, 2H) 2,41 (d, J = 12,13 Hz, 1H), 2,64-2,91 (m, 2H) 3,40 - 3,74 (m, 2H) 4,07 (ddd, J = 8,21,4,29, 4,17 Hz, 1H), 4,95 (d, J = 2,78 Hz, 1H), 7,12 - 7,46 (m, 15 H). CLEM: M+1=554

Preparación del Compuesto VIIIb: (3R,5R)-3-Azido-1-bencil-5-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-piperidina

- 5 Una solución de **VIIIa** (1,1 g, 2,0 mmol) en tolueno (6,7 ml) se trató con azida de tetrabutilamonio (1,14 g, 4 mmol) a 100 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción en bruto se concentró a presión reducida hasta un aceite y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 0-40%-heptano), lo que dio el compuesto del título **VIIIb** en forma de un aceite transparente (466 mg, rendimiento del 67%). RMN 1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) 0,05 (d, J = 8,59 Hz, 6 H) 0,89 (s, 9 H) 1,53 - 1,71 (m, 1H), 1,88 (d, J = 11,12 Hz, 1H), 2,11 -2,25 (m, 1H), 2,43 (d, J = 11,12 Hz, 1H), 2,54 - 2,77 (m, 2H) 3,46-3,71 (m, 2H) 3,82 (s a, 1H), 4,05 (dt, J = 7,77, 3,82 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 4,04 Hz, 5H). CLEM: M+H=347.
- 10

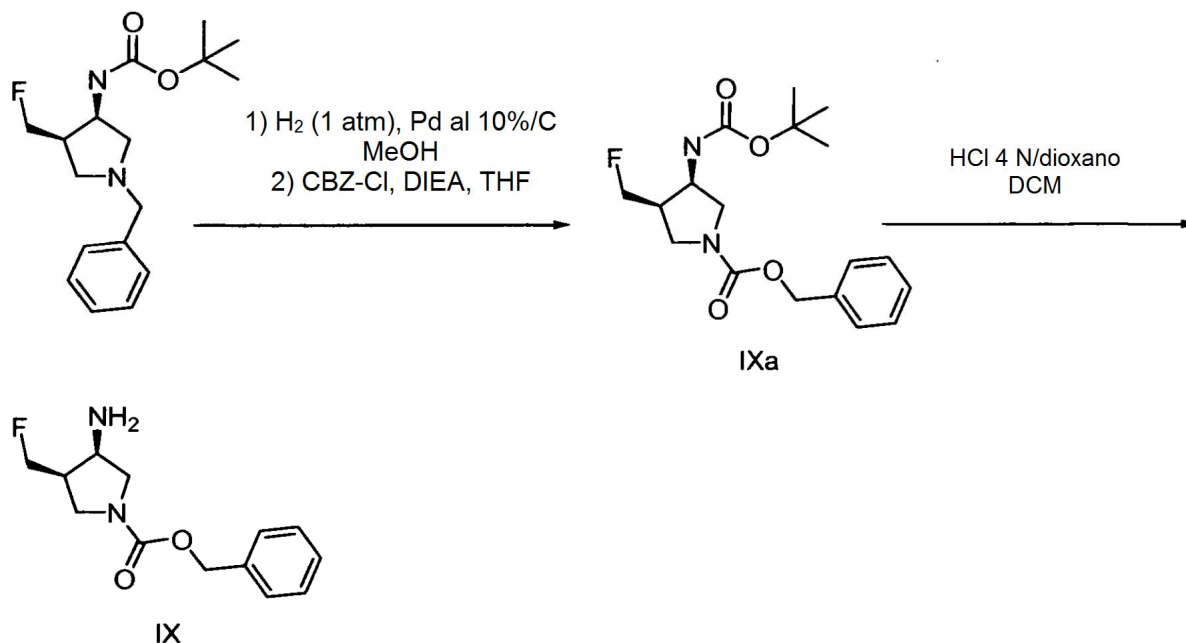
Preparación del Compuesto VIIIc: Éster terc-butílico del ácido [(3R,5R)-1-bencil-5-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-piperidin-3-il]-carbámico

- 15 Una solución de **VIIIb** (430 mg, 1,24 mmol) en THF (6,2 ml) se trató con H₂O (3 gotas) y una solución 1 M de trimetil fosfina en tolueno (3,72 ml, 3,72 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 18 horas y después se concentró para dar un aceite a presión reducida. El aceite en bruto se disolvió en DCM (5 ml), se enfrió a 0 °C, después se trató con piridina (125 ul) y Boc₂O (297 mg) durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 ml) y DCM (5 ml). La fase de DCM se lavó con salmuera, después se secó con Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para dar un aceite. El aceite en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 0-60%-heptano) para dar el compuesto del título **VIIIc** en forma de un aceite transparente (394 mg, rendimiento del 75%). CLEM: M+H= 421.
- 20

Preparación del Compuesto VIId: Éster bencílico del ácido (3R,5R)-3-terc-butoxicarbonilamino-5-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-piperidin-1-carboxílico

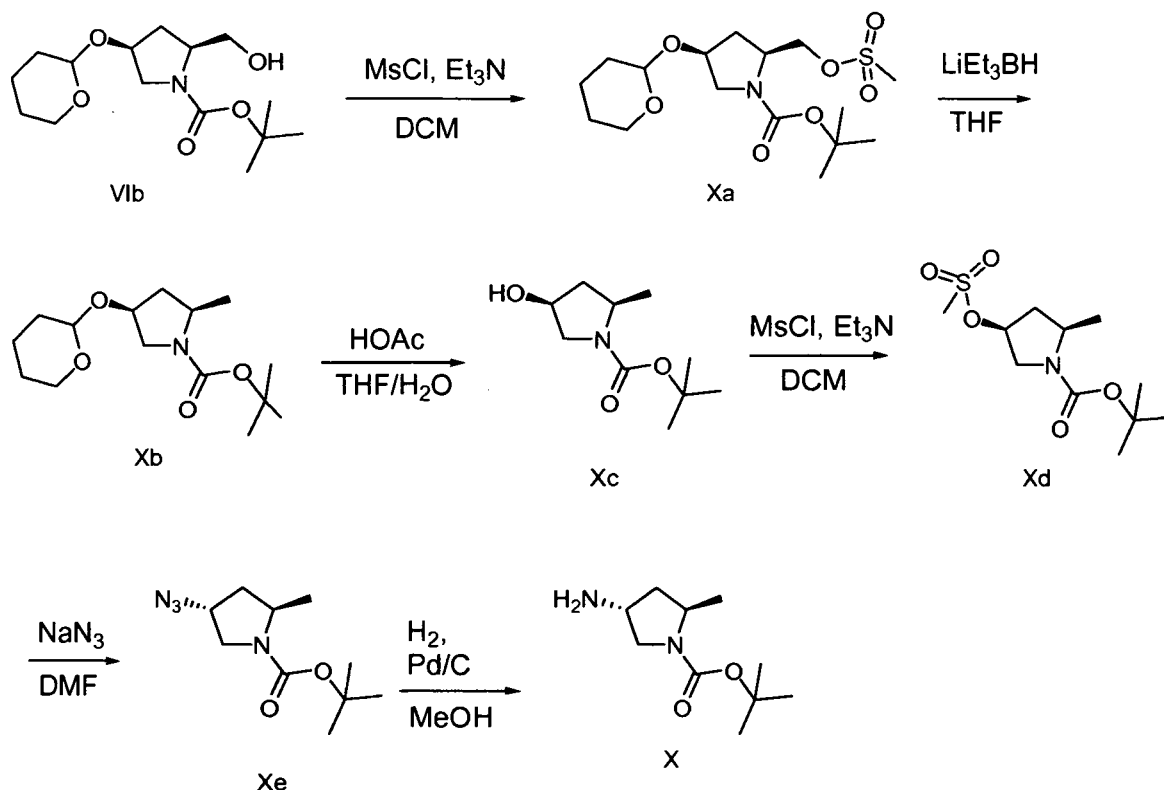
- 25 Una mezcla de **VIIIc** (394 mg, 0,937 mol) y Pd al 10%/C (40 mg) en EtOH (10 ml) se hidrogenó a 1 atm. y 23 °C usando un globo. Después de 18 horas, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y después se concentró a presión reducida para dar un aceite. El aceite en bruto se disolvió en DCM (5 ml) y después se enfrió a 0 °C. Se añadió piridina (103 ul), seguido de CBZ-Cl (144 ul). Después de 5 horas, la mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ saturado y después se repartió entre diclorometano y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y después se concentró a presión reducida para dar un aceite. El aceite en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando gel de sílice (EtOAc al 0-50%-Heptano) para dar el compuesto del título **VIId** en forma de un aceite incoloro. (304 mg, rendimiento del 70%). CLEM: M+1-Boc = 365.
- 30

- 35 Una solución de **VIId** (101 mg, 0,217 mmol) en DCM (1 ml) se trató con HCl 4 N en dioxano (0,5 ml, 2 mmol). La mezcla resultante se agitó a 23 °C durante 6 horas y después se concentró a presión reducida para dar un aceite. El aceite en bruto se repartió entre acetato de etilo (10 ml) y agua (3 ml). La fase acuosa se neutralizó con bicarbonato sódico saturado (1 ml). Las fases se separaron y la orgánica se lavó con salmuera (3 ml), después se secó con Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título **VIII** en forma de un aceite incoloro. (56 mg, rendimiento del 92%). CLEM: M+H = 251.

Ejemplo IX: Éster bencílico del ácido (3R,4R)-3-amino-4-fluorometil-pirrolidin-1-carboxílico**Preparación del Compuesto IXa: Éster bencílico del ácido (3R,4R)-3-*tert*-butoxicarbonilamino-4-fluorometil-pirrolidin-1-carboxílico**

- 5 Una solución de éster *tert*-butílico del ácido ((3R,4R)-1-bencil-4-fluorometil-pirrolidin-3-il)-carbámico (1 g, 3,24 mmol) en metanol (20 ml) se hidrogenó a 1 atm con paladio al 10% sobre carbono (100 mg) durante 24 horas. La mezcla de reacción en bruto se filtró a través de Celite y después se concentró para dar un aceite. La amina en bruto se disolvió en diclorometano (8 ml), después se enfrió a 0 °C y se añadió diisopropiletilamina (619 μ l, 3,57 mmol), seguido de cloroformiato de bencilo (507 μ l, 3,57 mmol, 1,1 equiv.). La reacción en bruto se concentró para dar un aceite y después se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-20% en Heptano, lo que dio el compuesto del título **IXa** en forma de un aceite incoloro (811 mg). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) 1,45 (s, 9 H) 2,67 (s a, 1H), 3,24 - 3,49 (m, 2H) 3,63 - 3,80 (m, 2H) 4,27 - 4,53 (m, 2H) 4,53 - 4,66 (m, 1H), 4,70 (dd, J = 9,73, 4,93 Hz, 1H), 5,14 (s a, 2H) 7,37 (s a, 5H); CLEM: M+1-Boc = 253.

- 15 A una solución de **IXa** (811 mg, 2,30 mmol) en diclorometano (7,6 ml) a 23 °C se le añadió HCl 4 N en dioxano (2,88 ml, 11,5 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción en bruto se concentró para dar un aceite y después se repartió entre bicarbonato sódico saturado y acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico y se concentró para dar el compuesto del título **IX** en forma de un aceite transparente (526 mg). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) 2,46 - 2,65 (m, 1H), 3,22 - 3,41 (m, 2H) 3,55 - 3,66 (m, 2H) 3,66 - 3,73 (m, 1H), 4,45 - 4,76 (m, 2H) 5,05 - 5,22 (m, 2H) 7,37 (d, J = 4,55 Hz, 5H); CLEM: M+1 = 253.

Ejemplo X: (2R,4R)-4-amino-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**Preparación del Compuesto Xa: (2S,4S)-2-[[[metilsulfonil]oxi]metil]-4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

- 5 A una solución de **Vlb** (70,0 g, 0,232 mol) y Et₃N (47,0 g, 0,465 mol) en DCM seco (170 ml) se le añadió gota a gota MsCl (40,0 g, 0,349 mol) a 0 °C en una atmósfera de gas N₂. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (500 ml) y después se lavó con ácido cítrico acuoso al 5% (300 ml x 3), Na₂CO₃ acuoso al 5% (300 ml x 3) y salmuera (300 ml x 3) en secuencia. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío, lo que dio el compuesto del título **Xa** (90,0 g, 80%) en forma de un aceite de color amarillo.

Preparación del Compuesto Xb: (2R,4S)-2-Metil-4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

- 15 Una solución de **Xa** (32,0 g, 0,084 mol) en THF (60 ml) se le añadió gota a gota LiEt₃BH/THF (1,0 M, 370 ml) a 0 °C durante 1 hora. Después de la adición, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se inactivó con hielo-agua, después se extrajo con EtOAc (300 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron en secuencias con una solución acuosa al 5% de ácido cítrico (500 ml x 3), Na₂CO₃ acuoso saturado (500 ml x 3) y salmuera (500 ml x 3), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/EtOAc 10:1), lo que dio el compuesto del título **Xb** (15,0 g, 66%) en forma de un aceite incoloro.

Preparación del Compuesto Xc: (2R,4S)-4-hidroxi-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

- 20 Una solución de **Xb** (15,0 g, 0,053 mol) en HOAc/THF/H₂O (1:1:1, 300 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con NaHCO₃ sólido a pH ~7 y después se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml x 3), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para producir un residuo, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/EtOAc 10:1), lo que dio el compuesto del título **Xc** (8,2 g, 77%) en forma de un sólido de color blanco.

Preparación del Compuesto Xd: (2R,4S)-2-metil-4-[[[metilsulfonil]oxi]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

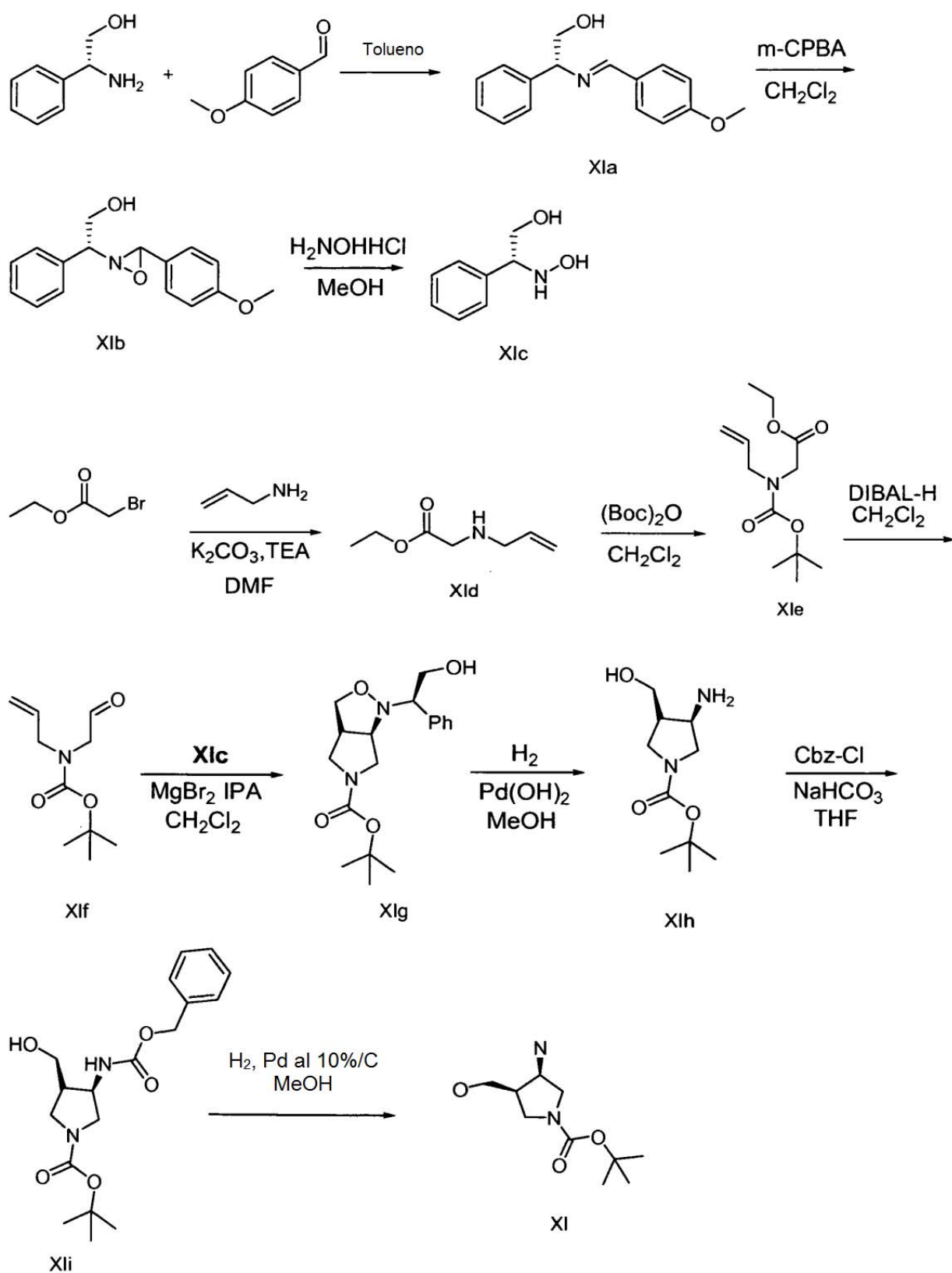
A una solución de **Xc** (9,5 g, 0,047 mol) y Et₃N (9,5 g, 0,095 mol) en DCM seco (60 ml) se le añadió gota a gota MsCl (8,1 g, 0,071 mol) a 0 °C en una atmósfera de gas N₂. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (500 ml) y después se filtró.

El filtrado se lavó en secuencia con ácido cítrico acuoso al 5% (200 ml x 3), Na₂CO₃ acuoso al 5% (200 ml x 3) y salmuera (200 ml x 3), después se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío, lo que dio el compuesto del título **Xd** (12,6 g, 94%) en forma de un aceite de color naranja.

Preparación del Compuesto Xe: (2R,4R)-4-Azido-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

- 5 Una solución de **Xd** (13,2 g, 0,047 mol) y NaN₃ (6,1 g, 0,095 mol) en DMF (200 ml) se agitó a 80 °C en una atmósfera de gas N₂ durante dos horas. La mezcla de reacción se vertió en NaHCO₃ acuoso al 5% (400 ml). La mezcla se extrajo con éter (200 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 ml x 3), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. Se desplazó Et₂O con metanol (150 ml x 3), lo que dio una solución del compuesto del título **Xe** en metanol (~100 ml), que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 10

- Una mezcla de **Xe** y **Pd** al 10%/C (1,5 g) en metanol (100 ml) se hidrogenó en una atmósfera de H₂ (0,34 MPa (50 psi)) a temperatura ambiente durante dos horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío, lo que dio el compuesto del título **X** (7,8 g, 90%) en forma de un aceite de color amarillo. RMN 1H (400 MHz, CDCl₃): 3,99-3,81 (m, 1H), 3,53-3,47 (m, 2H), 3,09-2,90 (m, 1H), 1,79-1,68 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,18-1,09 (d, 2H); CLEM: M+H = 201.
- 15

Ejemplo XI: Éster *terc*-butílico del ácido (3*R*,4*R*)-3-amino-4-hidroximetil-pirrolidin-1-carboxílicoPreparación del Compuesto XIa: (2*R*)-2-[(*E*)-(4-metoxifenil)metilideno]amino}-2-feniletanol

Una solución de (2*R*)-2-amino-2-feniletanol (148 g, 1,08 mol) y 4-metoxibenzaldehído (147 g, 1,08 mol) en tolueno (2

l) se calentó a reflujo para retirar agua mediante un evaporador Dean-Stark durante 3 h. La mezcla se concentró y el residuo se secó, lo que dio el compuesto del título **Xla** (265 g, 96%) en forma de un sólido de color blanco, que se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

Preparación del Compuesto Xlb: (2R)-2-[3-(4-metoxifenil)oxaziridin-2-il]-2-feniletanol

- 5 Una solución de **Xla** (265 g, 1,03 mol) en CH_2Cl_2 (2 l) se enfrió a 0 °C y se agitó usando un agitador mecánico. A la mezcla fría se le añadió en porciones m-CPBA (267 g, 1,55 mol) durante aproximadamente 0,5 h. Después de la adición, la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 0,5 h más. Después los sólidos se eliminaron por filtración al vacío y los sólidos se enjuagaron CH_2Cl_2 . El filtrado se lavó con K_2CO_3 ac. al 10%, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron, lo que dio el compuesto del título **Xlb** (279,4 g, 100%) en forma de un aceite de color amarillo, que se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

Preparación del Compuesto Xlc: (2R)-2-(hidroxiamino)-2-feniletanol

- 15 Se disolvió **Xlb** (279,4 g, 1,03 mol) en MeOH (2 l) y se añadió en una porción clorhidrato de hidroxilamina (143,2 g, 2,06 mol). Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió gota a gota HCl conc. (175 ml) a la mezcla de reacción y se concentró. El residuo se diluyó con agua (210 ml) y se extrajo con EtOAc (6 x 2 l) hasta que no pudo extraerse más material de partida. La fase acuosa se hizo básica a pH = 9 mediante la adición cuidadosa de Na_2CO_3 sólido. La solución acuosa se extrajo con CHCl_3 (3 x 1 l), los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se recrystalizó en EtOAc/Hexano (1:1, 200 ml), lo que dio el compuesto del título **Xlc** (37 g, 23,4%) en forma de un sólido de color blanco pálido.

20 **Preparación del Compuesto Xld: N-Prop-2-en-1-ilglicinato de etilo**

- A una solución enfriada con hielo de K_2CO_3 (331,7 g, 2,4 mol), NaI (360 g, 2,4 mol), DMF (1 l), trietilamina (484,8 g, 4,8 mol) y prop-2-en-1-amina (82 g, 1,44 mol) se le añadió lentamente una solución de bromoacetato de etilo (200 g, 1,2 mol) en DMF (100 ml) mediante un embudo de adición durante 0,5 h. El baño de hielo se retiró después de que se completara la adición, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se filtró y se enjuagó con Et_2O . Se añadió NaCl ac. saturado frío (2 l) al filtrado y la mezcla se extrajo con Et_2O (1 l x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron, lo que dio el compuesto del título **Xld** (150 g, 87,3%) en forma de un aceite de color amarillo, que se usó directamente para la siguiente reacción sin purificación adicional.

Preparación del Compuesto Xle: N-(terc-butoxicarbonil)-N-prop-2-en-1-ilglicinato de etilo

- 30 A una solución de **Xld** (150 g, 1,05 mol) en MeOH (2 l) se le añadió trietilamina (106 g, 1,05 mol), la solución se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota Boc_2O (229 g, 1,05 mol) durante aproximadamente 0,5 h. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró y el residuo se diluyó con EtOAc (1 l). La mezcla se lavó secuencialmente con agua y NaCl ac. sat., se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por destilación a presión reducida (p.e. ~100 °C/0,5 mm de Hg), lo que dio el compuesto del título **Xle** (180 g, 70%) en forma de un aceite incoloro transparente.

Preparación del Compuesto Xlf: (2-oxoetil)prop-2-en-1-ilcarbamato de terc-butilo

- 40 A una solución de **Xle** (87 g, 0,358 mol) en CH_2Cl_2 (1 l) se le añadió gota a gota una solución de DIBAL-H (715 ml de 1,0 M en CH_2Cl_2 , 0,715 mol) durante 1 h a -78 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó adicionalmente a -78 °C durante 2 horas y se inactivó mediante la adición de NH_4Cl ac. sat. (100 ml) y HCl 2 N (350 ml). La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (1 l x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl ac. sat., se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por destilación a presión reducida (p.e. ~90 °C/0,5 mm de Hg), lo que dio el compuesto del título **Xlf** (45 g, 63,1%) en forma de un aceite de color amarillo claro.

Preparación del Compuesto Xlg: (3aR,6aR)-1-[(1R)-2-hidroxi-1-feniletil]tetrahydro-1N-pirrol[3,4-c]isoxazol-5(3H)-carboxilato de terc-butilo

- 45 A una solución de **Xlc** (26 g, 0,17 mol) en CH_2Cl_2 (560 ml) se le añadió MgBr_2 (45 g, 0,17 mol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se añadió isopropanol (10,2 g, 0,17 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y se añadió gota a gota una solución de **Xlf** (34,7 g, 0,17 mol) en CH_2Cl_2 (140 ml). La mezcla resultante se calentó a 35 °C durante una noche. La reacción se vertió en una solución de hielo/ NaHCO_3 ac. sat. (1 l) y posteriormente se diluyó con CH_2Cl_2 (1 l). Las fases se separaron y el extracto orgánico se lavó con NaCl ac. sat., se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo:EtOAc = 2:1), lo que dio el compuesto del título **Xlg** (30 g, 52,9%) en forma de un aceite de color amarillo claro.

Preparación del Compuesto Xlh: (3R,4R)-3-amino-4-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

Un recipiente de reacción Parr se cargó con **Xlg** (30 g, 90 mmol), ácido acético (30 ml), MeOH (360 ml), agua (150

ml) y $\text{Pd}(\text{OH})_2$ al 20%/C (8,4 g, 12,5% en mol). El recipiente de reacción se purgó con N_2 , después se hidrogenó en una atmósfera de H_2 (0,34 MPa (50 Psi)) durante 48 h. La mezcla se filtró a través de Celite y la torta de filtro se aclaró con MeOH. El filtrado se concentró y el residuo se secó al vacío, lo que dio el compuesto del título (19 g, 100%) en forma de un aceite, que se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

5 Preparación del Compuesto Xli: Éster *terc*-butílico del ácido (3*R*,4*R*)-3-benciloxicarbonilamino-4-hidroximetil-pirrolidin-1-carboxílico

Xlh (19 g, 0,09 mol) se disolvió en THF- H_2O (v/v, 2:1, 750 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió NaHCO_3 sólido (30,2 g, 0,36 mol), seguido de cloroformiato de bencilo (18,4 g, 0,108 mol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se vertió en HCl 1 N/hielo (1 l). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 1 l). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, NaCl ac. sat., se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo: EtOAc = 2:1), lo que dio el compuesto del título Xli (12 g, 38%) en forma de un sólido de color blanco.

Una mezcla de Xli (701 mg, 2 mmol) y paladio al 10% sobre carbono (70 mg) en metanol (5 ml) se hidrogenó a 1 atm y 23 °C. El análisis TLC EtOAc-Heptanos (1:1) indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción en bruto se filtró a través de Celite y después se concentró para dar el compuesto del título XI (220 mg) en forma de un sólido de color blanco.

Ensayo biológico, datos de K_i y datos de ensayo celular

Determinación de la K_i

Determinación de la K_i , ensayo basado en espectrofotometría: en DMSO, se diluyeron en serie inhibidores de CHK1 y a una solución que contenía 1 nM de CHK1 (dominio quinasa) en un tampón Tris.HCl 50 mM, pH 7,5 que contenía MgCl_2 25 mM, NaCl 400 mM, piruvato quinasa 80 ug/ml, lactato deshidrogenasa 40 ug/ml, fosfoenolpiruvato 4 mM, NADH 200 uM y DMSO al 2,5% (después de la adición del inhibidor), se añadió una alícuota de estas diluciones. Después de una incubación previa de 15 minutos, se inició la reacción enzimática por la adición simultánea del péptido Syntide 2 (a una concentración final de 125 uM) y ATP (a una concentración final de 150 uM). La producción de ADP desde ATP, catalizada por quinasa, que acompañó a la fosforiltransferasa al sustrato Syntide 2 se acopló a la oxidación de NADH a través de las actividades de la piruvato quinasa y la lactato deshidrogenasa. La conversión de NADH a NAD^+ se controló por la disminución en la absorbancia a 340 nm ($\epsilon=6,22 \text{ cm}^{-1}\text{mM}^{-1}$) usando un lector microplaca de Molecular Devices Spectromax Plus (Sunnyvale, CA) o BMG LABTECH Inc (Offenburg, Alemania).

La inhibición de CHK1 se analizó ajustando los datos a la siguiente ecuación para determinar la $K_{i\text{ap}}$:

$$V_i = V_o \left(1 - \left(\frac{[E]_o + [I]_o + K_i(1 + S_o / K_m) - \sqrt{([E]_o + [I]_o + K_i(1 + S_o / K_m))^2 - 4 \cdot [E]_o \cdot [I]_o}}{2 \cdot [E]_o} \right) \right)$$

en la que $[E]_o$ e $[I]_o$ son la enzima activa y la concentración de inhibidor, respectivamente; K_i es la constante de unión de inhibición y K_m es la constante de Michaelis-Menten para el ATP; V_i y V_o son los índices de oxidación del sustrato en presencia y en ausencia de inhibidor, respectivamente.

Determinación de la CE50 (Ensayo celular):

El ensayo ELISA de fosforilación de histona H3 detecta células que entran en mitosis y representa el ensayo primario *in vitro* basado en células, usado para medir la fuerza celular de los compuestos anulando el punto de control G_2 , inducido por lesiones del ADN en células HeLa o en células MiaPaCa. Se realizaron ensayos con sustancias candidatas para determinar la potencia en cuanto a su capacidad para inhibir la detención de G_2 inducida por camptotecina, medida por un aumento en la fosforilación de Histona H3 sobre Ser10, un marcador de entrada en mitosis.

Se usó el kit de ELISA de tipo Sandwich PathScan para la Fosfo-Histona H3 (Ser10) (señalización celular, N° 7155) y el ensayo se realizó de acuerdo con las recomendaciones del fabricante. Las placas de cultivo tisular se sembraron con células HeLa o células MiaPaCa y durante una noche se permitió la unión. Después, las células se trataron con camptotecina durante 8 horas para inducir lesiones en el ADN. Las sustancias candidato o los diluyentes se añadieron después en presencia de nocodazol durante 16 horas. Después, las células se realizó el lisis celular con tampón de Diseños de Ensayo (N° 80-1114) complementado con inhibidores de proteasa y se congelaron durante una noche. Después, los lisados celulares completos recién preparados se descongelaron y se añadieron a la placa ELISA agitando durante 3 horas. Entre todas las etapas posteriores las placas se lavaron 4 veces con PBST. Se añadió el anticuerpo de detección fosfo Histone H3 (ser10) biotinilado durante 1 hora, seguido de la adición del anticuerpo secundario de estreptavidina unido a peroxidasa de rábano picante durante 1 hora. Se

realizó el revelado del color del anticuerpo con la adición de sustrato TMB e incubación durante 2 minutos sobre un agitador de placa. Se añadió solución de terminación y sobre un espectrofotómetro se realizó la lectura de las placas con una absorbancia a 450 nM. Los valores de la CE50 se calcularon por ajuste de curva sigmoidea usando un análisis de cuatro parámetros.

- 5 A continuación se muestran los datos de Ki del Domino Quinasa CHK-1 y los datos de CE50 del ensayo celular de CHK-1 de los compuestos de los Ejemplos 1-299. En la columna "Ki", cuando no se dispone de datos Ki, las entradas de datos con formato en "%" son datos de inhibición en porcentaje. Las entradas de datos en la columna "CE50" con un * son datos obtenidos usando células Mia Paca-2 en lugar de células HeLa. Los datos no disponibles se indican con n/d.

10

Tabla 3 valor de Ki y de CE50 de los compuestos

Ejemplo N°	Ki (μM)	CE50 (μM)
1	0,0132	0,0703
2	0,00324	0,0343
3	0%	0,486
4	0,00774	0,0928*
5	0,00249	0,0183*
6	0,00254	0,0318
7	0,00165	0,0167*
8	16,7%	n/d
9	0,131	10
10	0,0236	0,244
11	101%	0,0621
12	0,0275	0,0684
13	0,0128	0,513*
14	0,0336	4,21 *
15	43,5%	10
16	0,0194	0,0811 *
17	0,00641	0,0595*
18	0,00123	0,0191 *
19	0,167	10*
20	0,93	10*
21	0,00602	0,0688*
22	n/d	n/d
23	36,1%	10
24	0,00638	0,178*
25	0,0702	10
26	63,9	n/d
27	0,0539	5,58
28	0,00477	0,205

(Continúa)

Ejemplo N°	Ki (μM)	CE50 (μM)
29	0,00551	0,0868*
30	0,147	0,634
31	0,0273	0,183
32	n/d	n/d
33	0,00100	0,00727*
34	0,00338	0,0290
35	0,00388	0,0409
36	n/d	n/d
37	0,00203	0,0210*
38	0,0080	0,0400
39	0,0170	0,677
40	0,00443	0,104
41	0,007	0,0258
42	0,007	0,0293
43	0,00669	0,0646
44	0,00251	0,0210
45	0,585	n/d
46	29,7%	7,97
47	0,0246	0,0522
48	0,165	0,600
49	0,0117	0,142
50	0,0174	0,148
51	0,00960	0,0956
52	0,00955	0,0729
53	0,037	0,459
54	0,118	1,11
55	0,023	0,229
56	0,0112	0,126
57	0,00609	0,373
58	0%	n/d
59	0,00300	0,00909
60	1,00	8,32
61	0,0379	0,119

(Continúa)

Ejemplo N°	Ki (μM)	CE50 (μM)
62	0,0735	0,694
63	35,5%	n/d
64	1,11	10
65	0,0330	0,501
66	0,0127	0,344
67	0,0800	0,507
68	0%	n/d
69	0,60%	n/d
70	0%	n/d
71	0%	n/d
72	1,4%	n/d
73	0%	n/d
74	5,8%	n/d
75	6,7%	n/d
76	1,6%	n/d
77	0%	n/d
78	0,0371	3,56
79	0,00568	0,184
80	1,00	n/d
81	1,00	n/d
82	1,00	n/d
83	1,00	n/d
84	1,00	n/d
85	0,0131	0,795
86	0,00168	0,295*
87	0,00863	0,127*
88	0,0907	10
89	0,261	10
90	0,0705	10
91	0,0187	0,497
92	0,0875	10
93	0,0890	3,33
94	0,0206	0,370
95	0,0375	10

(Continúa)

Ejemplo N°	Ki (μM)	CE50 (μM)
96	0,00270	0,0243
97	0,00862	0,151
98	1,00	10
99	0,0284	10
100	0,0146	3,53
101	0,0554	10
102	0,00310	10
103	0,0265	0,0696
104	0,0364	10
105	0,0206	10
106	0,0218	0,271
107	0,00285	0,0316
108	0,0102	0,0470
109	0,0284	0,190
110	0,0173	0,589*
111	0,00363	0,0224
112	0,0127	1,11
113	95,5%	0,103
114	0,0123	0,230
115	0,00330	0,169
116	0,00197	0,0203
117	0,000802	0,0329
118	0,00527	1,11
119	0,00538	0,0267
120	0,0343	0,686*
121	16,5%	10
122	0,0110	1,06
123	0,00322	0,0229*
124	0,00229	10
125	0,000663	0,0350
126	0,00588	0,140
127	0,00891	1,06
128	0,00179	0,172
129	0,000929	0,0108*

(Continúa)

Ejemplo N°	Ki (μM)	CE50 (μM)
130	0,00486	0,139*
131	0%	10
132	18,3%	10
133	0,0214	10
134	0%	10
135	0,0126	0,208*
136	0,0520	0,966
137	0,00240	0,256*
138	0,142	0,188
139	0,00970	10
140	0,00107	0,0192
141	0,0100	0,0778
142	0,00149	0,125*
143	0,00111	0,119
144	0,00318	0,167*
145	0,0081	0,389
146	0,0190	0,493
147	0,0129	0,295
148	104%	10
149	0,00677	10
150	0,00591	0,284
151	0,00107	0,0787
152	0,00147	0,00560
153	2,2%	n/d
154	0,00390	0,602*
155	0,00100	0,0461 *
156	0,0284	0,314
157	0,0217	0,0733*
158	0,0498	0,129*
159	0,0208	0,166
160	0,00107	0,0257*
161	0,00147	0,00566*
162	30	0,321*
163	0,0140	0,248*

(Continúa)

Ejemplo N°	Ki (μM)	CE50 (μM)
164	0,0184	10
165	0,00109	0,123
166	0,00479	0,123
167	0,101	10
168	0,0227	10
169	45,9%	1,85
170	0,0111	0,414
171	21,7%	10
172	0,178	10
173	0,0237	10
174	0,0169	10
175	0,0137	0,197
176	0,00954	0,0112
177	49,1%	10
178	0,00201	0,0312
179	29,1%	0,294
180	0,00150	10
181	0,00720	0,0261*
182	98,9%	n/d
183	0,00540	0,0530
184	109%	0,0664
185	0,00540	0,0664
186	0,0240	0,664
187	n/d	n/d
188	0,0578	0,663*
189	0,0179	0,626*
190	0,156	1,32
191	0,00470	5,07
192	0,0292	0,187*
193	0,0265	0,102
194	0,0136	0,00776
195	0,0734	0,0785
196	0,0320	0,0168
197	0,00305	0,00482*

(Continúa)

Ejemplo N°	Ki (μM)	CE50 (μM)
198	0,00109	0,0234
199	0,00782	0,106*
200	26,1%	0,127*
201	0,00488	0,0489
202	0,0184	0,0194
203	0,00409	0,134*
204	0,0545	0,0749*
205	0,0383	0,0552*
206	0,0482	0,240*
207	21%	n/d
208	0,195	n/d
209	0,00130	0,123
210	0,00285	n/d
211	0,00254	0,00459*
212	n/d	n/d
213	0,00358	10
214	0,000935	0,0122*
215	0,00678	0,0358
216	0,0155	0,0358
217	0,00699	0,0364*
218	0,00512	10
219	48,4%	0,979
220	17,9%	n/d
221	0,00334	0,370
222	42,5%	10
223	0,0681	0,329
224	0,00239	0,0303
225	0,0179	0,0649*
226	0,00460	0,00717*
227	0,0920	1,00*
228	0,00650	0,0245*
229	0,00440	0,00975*
230	0,00920	0,0768*
231	0,0286	20*

(Continúa)

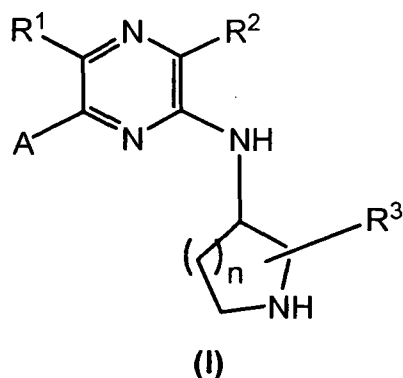
Ejemplo N°	Ki (μM)	CE50 (μM)
232	0,00260	0,100*
233	0,00340	0,0755*
234	0,00250	0,0899*
235	0,00680	0,0679*
236	0,0876	0,479*
237	0,00298	0,0467*
238	0,00490	0,0871 *
239	0,0722	0,201 *
240	0,0616	0,171 *
241	0,0450	0,201 *
242	0,0280	0,129*
243	0,0248	0,172*
244	0,0159	0,0603*
245	0,00472	0,0859*
246	0,0353	0,229
247	0,192	1,11*
248	0,0453	10
249	0,00450	0,0322
250	0,0488	1,62*
251	0,0100	0,255*
252	0,0693	1,11*
253	0,0856	1,03*
254	0,0283	0,542*
255	0,0345	0,597*
256	0,00126	0,0537*
257	0,0126	0,166*
258	0,00438	0,0984*
259	c0,00382	0,0388*
260	0,233	0,549*
261	0,0149	0,0370*
262	0,0564	0,303
263	0,374	n/d
264	n/d	n/d
265	0,00537	0,244*

(Continúa)

Ejemplo N°	Ki (μM)	CE50 (μM)
266	0,0787	0,548*
267	27,0	10*
268	0,0658	1,48*
269	0,00976	0,0730*
270	n/d	n/d
271	0,118	4,77*
272	0,0408	2,01*
273	n/d	n/d
274	n/d	n/d
275	n/d	n/d
276	n/d	n/d
277	n/d	n/d
278	n/d	n/d
279	n/d	n/d
280	n/d	n/d
281	n/d	n/d
282	n/d	n/d
283	n/d	n/d
284	n/d	n/d
285	0,0213	0,0910*
286	n/d	n/d
287	n/d	n/d
288	n/d	n/d
289	n/d	n/d
290	n/d	n/d
291	n/d	n/d
292	n/d	n/d
293	n/d	n/d
294	n/d	n/d
295	n/d	n/d
296	0,334	4,08
297	0,105	n/d
298	0,00527	n/d
299	0,00411	n/d

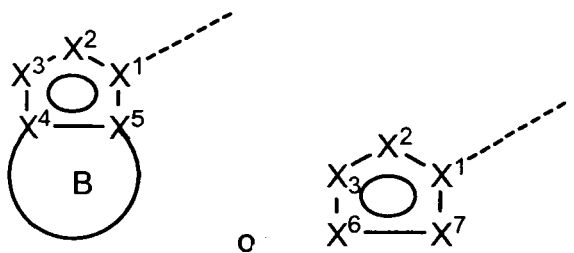
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I),



en la que,

- 5 n es 0, 1 ó 2;
 A es de la estructura



y A está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-6 R⁴;

X¹, X², X³, X⁴ y X⁵ forman un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene 1-4 átomos de nitrógeno en el anillo;

X¹, X², X³, X⁶ y X⁷ forman un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene 1-4 átomos de nitrógeno en el anillo;

X¹ es N o C;

X² es N, NH o CH;

X³ es N;

cada uno de X⁴ y X⁵ es independientemente N o C;

cada uno de X⁶ y X⁷ es independientemente N, NH o CH;

B junto con X⁴ y X⁵ forman un anillo seleccionado entre fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterociclilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C₅-C₆ y cicloalquenilo C₅-C₆, cada uno de dichos heteroarilo de 5-6 miembros y heterociclilo de 5-6 miembros tiene 1-3 heteroátomos en el anillo seleccionados entre N, O y S;

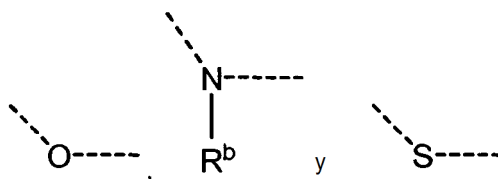
cada uno de R¹ y R² se selecciona independientemente entre hidrógeno, flúor, cloro, -CN, -OR^b, -N(R^b)₂ y alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con 1-6 grupos seleccionados entre flúor, cloro y -CN;

R³ representa 1-6 sustituyentes opcionales seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en oxo- y R^w;

dos R³ unidos al mismo átomo del anillo, junto con el átomo del anillo al que están unidos, pueden formar un anillo seleccionado entre cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquenilo C₅-C₆ y heterociclilo 3-6 miembros; cada uno de dichos cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquenilo C₅-C₆ y heterociclilo de 3-6 miembros está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-5 grupos seleccionados entre -oxo- y R^w;

dos R³ unidos a dos átomos adyacentes en el anillo, junto con los átomos en el anillo a los que están unidos, pueden formar un anillo condensado seleccionado entre cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquenilo C₅-C₆, heterociclilo de 3-6 miembros, fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros; dichos cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquenilo C₅-C₆, heterociclilo de 3-6 miembros, fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos adicionalmente con 1-5 grupos seleccionados entre oxo y R^w;

dos R³ unidos a dos átomos diferentes en el anillo con un átomo del anillo entre ellos, pueden formar un alquileo C₁-C₄, un heteroalquileo de 2-4 miembros, o un dirradical seleccionado entre el grupo que consiste en:



dichos alquilenos C₁-C₄, heteroalquilenos de 2-4 miembros y dirradical, junto con el azetidino (cuando n es 0), pirrolidinilo (cuando n es 1) o el piperidinilo (cuando n es 2) forman un sistema de anillos puenteado bicíclico, teniendo dicho sistema de anillos puenteado bicíclico un total de 6-9 átomos en el anillo con 1-3 de los átomos en el anillo seleccionados entre O, N y S; el alquilenos C₁-C₄ o un heteroalquilenos de 1-4 miembros está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-5 grupos seleccionados entre -oxo- y R^w;

cada R^a es independientemente R⁰;

cada R⁰ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en **(a)** flúor, cloro y -CN; **(b)** alquilo C₁-C₆, alquilenos C₂-C₆ y alquinilo C₂-C₆, cada uno de los mismos está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-6 grupos seleccionados entre flúor, cloro y CN; **(c)** cicloalquilo C₃-C₆, -L-(cicloalquilo C₃-C₆), heterociclilo de 4-6 miembros, -L-(heterociclilo de 4-6 miembros), fenilo, -L-fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, -L-(heteroarilo de 5-6 miembros), cicloalquilenos C₅-C₆, -L-(cicloalquilenos C₅-C₆), en el que cada cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterociclilo de 4-6 miembros y cicloalquilenos C₅-C₆ está opcional e independientemente sustituido adicionalmente con 1-6 R^x; **(d)** -N(R^a)₂, -L-N(R^a)₂; **(e)** -OR^a, -L-OR^a; **(f)** -O-L-N(R^a)₂, -N(R^b)-L-OR^a, -L-O-L-N(R^a)₂, -L-N(R^b)-L-OR^a; **(g)** -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)₂, -L-C(O)R^a, -L-C(O)OR^a, -L-C(O)N(R^a)₂; **(h)** -N(R^b)-(L)_p-C(O)R^a, -N(R^b)-(L)_p-C(O)OR^a, -N(R^b)-(L)_p-C(O)N(R^a)₂, -L-N(R^b)-(L)_p-C(O)R^a, -L-N(R^b)-(L)_p-C(O)OR^a, -L-N(R^b)-(L)_p-C(O)N(R^a)₂; **(i)** -O-(L)_p-C(O)R^a, -O-(L)_p-C(O)N(R^a)₂, -O-(L)_p-C(O)O-R^a, -L-O-(L)_p-C(O)R^a, -L-O-(L)_p-C(O)N(R^a)₂, -L-O-(L)_p-C(O)O-R^a; **(j)** -S(O)₂R^a, -S(O)₂OR^a, -S(O)₂N(R^a)₂, -L-S(O)₂R^a, -L-S(O)₂OR^a, -L-S(O)₂N(R^a)₂; **(k)** -O-(L)_p-S(O)₂R^a, -O-(L)_p-S(O)₂O-R^a, -O-(L)_p-S(O)₂N(R^a)₂, -L-O-(L)_p-S(O)₂R^a, -L-O-(L)_p-S(O)₂O-R^a, -L-O-(L)_p-S(O)₂N(R^a)₂; **(l)** -N(R^b)-(L)_p-S(O)₂R^a, -N(R^b)-(L)_p-S(O)₂O-R^a, -N(R^b)-(L)_p-S(O)₂N(R^a)₂, -L-N(R^b)-(L)_p-S(O)₂R^a, -L-N(R^b)-(L)_p-S(O)₂O-R^a, -L-N(R^b)-(L)_p-S(O)₂N(R^a)₂; y **(m)** -C(R^a)=N-CN, -L-C(R^a)=N-CN;

cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en **(a)** hidrógeno, alquilo C₁-C₆ y perfluoroalquilo C₁-C₆; **(b)** alquilo C₁-C₆ sustituido adicionalmente con 1-2 grupos seleccionados entre flúor, cloro, -CN, -OR^b y -N(R^b)₂; **(c)** alquilenos C₂-C₆ y alquinilo C₂-C₆, cada uno de los mismos está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-3 grupos seleccionados entre flúor, cloro, -CN, -OR^b y -N(R^b)₂; **(d)** -(alquilenos C₁-C₆)_p-(cicloalquilo C₃-C₆), -(alquilenos C₁-C₆)_p-fenilo, -(alquilenos C₁-C₆)_p-(heteroarilo de 5-6 miembros), -(alquilenos C₁-C₆)_p-(heterociclilo de 4-6 miembros), -(alquilenos C₁-C₆)_p-(cicloalquilenos C₅-C₆), en el que cada alquilenos C₁-C₆ está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-3 grupos seleccionados entre flúor, cloro y -CN, en el que cada uno de dichos cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterociclilo de 4-6 miembros y cicloalquilenos C₅-C₆ está opcional e independientemente sustituido adicionalmente con 1-3 R^y;

o dos R^a conectados al mismo nitrógeno forman un heterociclilo de 3-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros, dicho heterociclilo de 3-10 miembros y dicho heteroarilo de 5-10 miembros están opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-3 R^z; cada L es independientemente alquilenos C₁-C₆, alquilenos C₂-C₆ o alquinilenos C₂-C₆, y cada L está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-3 grupos seleccionados entre flúor, cloro, OH y -CN;

cada R^m, R^x, R^y y R^z se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en

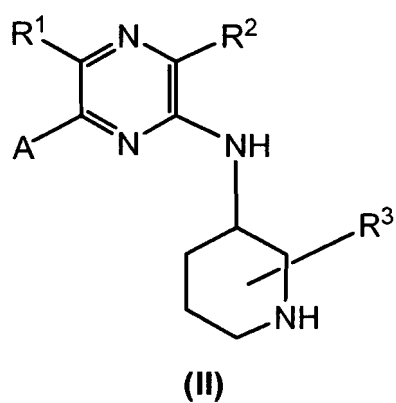
(i) flúor, cloro, -CN, -OR^b, alquilo C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₃, alquilenos C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆ y -N(R^b)₂; **(ii)** alquilo C₁-C₆ adicionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados entre flúor, cloro, -CN, -OR^b y -N(R^b)₂; **(iii)** -C(O)-R^b, -C(O)OR^b, -C(O)-N(R^b)₂; **(iv)** -N(R^b)-C(O)-R^b, -N(R^b)-C(O)OR^b, -N(R^b)-C(O)-N(R^b)₂; **(v)** -O-C(O)-R^b, -O-C(O)OR^b, -O-C(O)-N(R^b)₂; **(vi)** -S(O)₂-R^b, -S(O)₂-O-R^b, -S(O)₂-N(R^b)₂; **(vii)** -N(R^b)-S(O)₂-R^b, -N(R^b)-S(O)₂-O-R^b, -N(R^b)-S(O)₂-N(R^b)₂; y **(viii)** -O-S(O)₂-R^b, -O-S(O)₂-O-R^b, -O-S(O)₂-N(R^b)₂;

cada R^b se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₃, perfluoroalquilo C₁-C₃ y alquilo C₁-C₃ adicionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados entre flúor, cloro y CN;

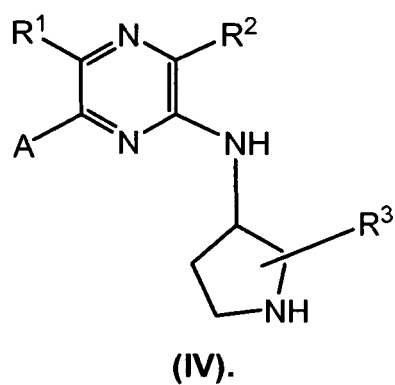
cada p es independientemente 0 ó 1;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto o sal de la reivindicación 1, en el que el compuesto es de la fórmula II

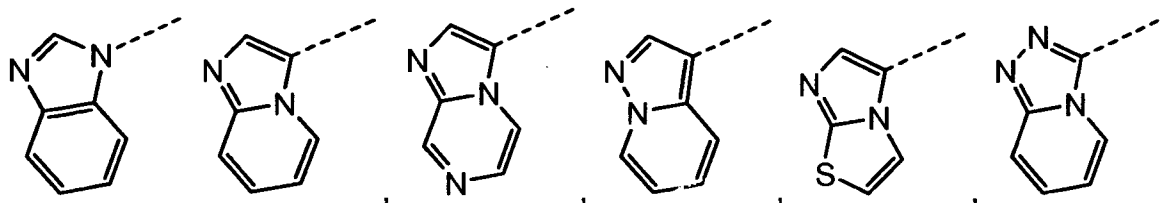


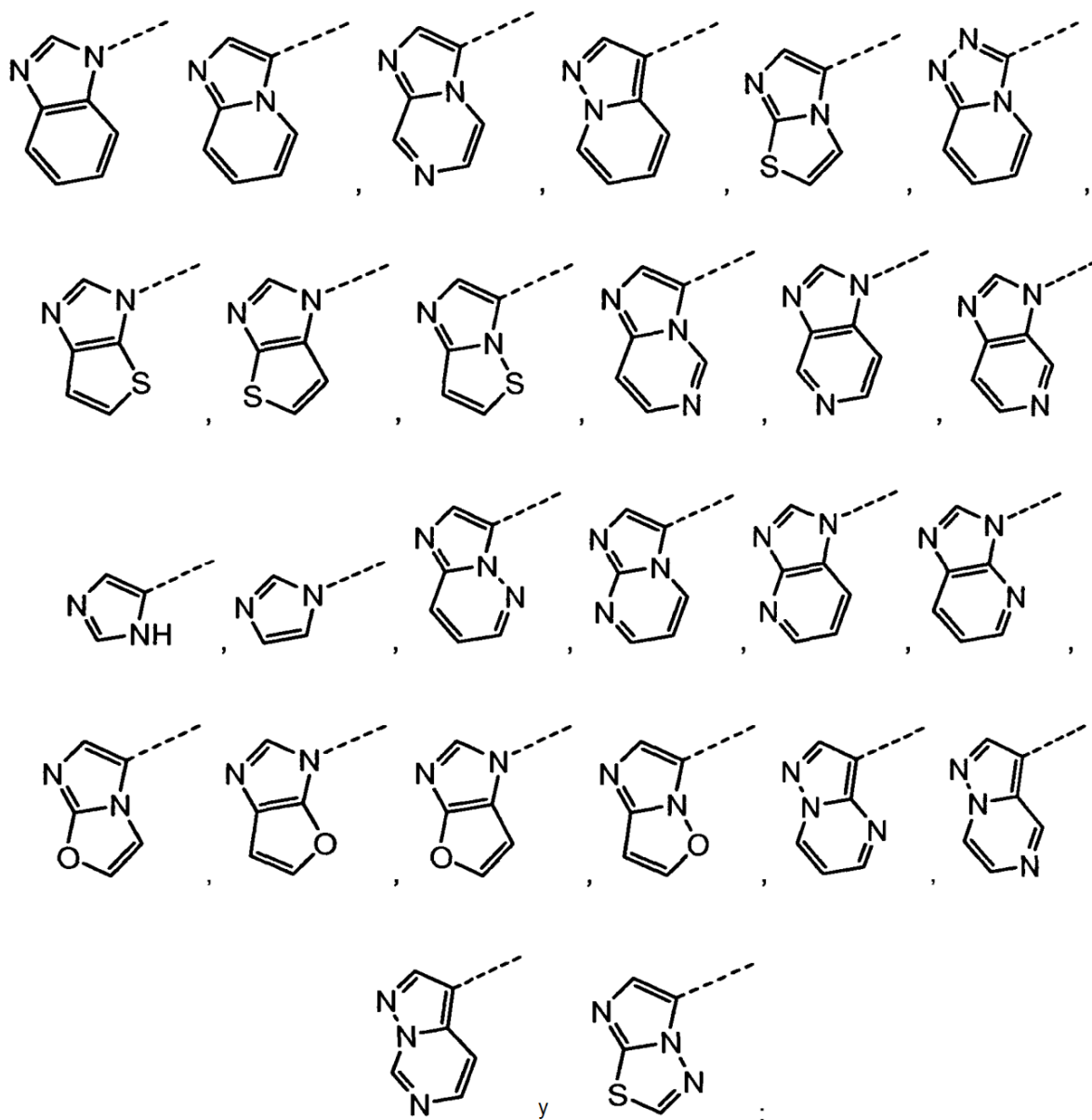
3. El compuesto o sal de la reivindicación 1, en el que n es 1 y el compuesto es de la fórmula IV.



4. El compuesto o sal de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que

5 A es un heteroarilo seleccionado entre el grupo que consiste en





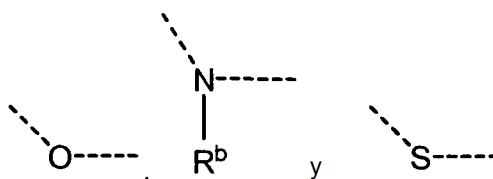
A está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-5 R^4 ;

R^1 es hidrógeno;

R^2 se selecciona entre hidrógeno, flúor, cloro, -CN, -OR^b y alquilo C₁-C₃;

R^3 representa 1-6 sustituyentes opcionales seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en -oxo- y R^0 ;

además, cuando n es 2, dos R^3 unidos a dos átomos diferentes en el anillo con un átomo del anillo entre ellos, pueden formar un alquileo C₁-C₄, un heteroalquileo de 2-4 miembros, o un dirradical seleccionado entre el grupo que consiste en:



dichos alquileo C₁-C₄, heteroalquileo de 2-4 miembros y dirradical, junto con el piperidinilo (cuando n es 2) forman un sistema de anillos puenteado bicíclico, teniendo dicho sistema de anillos puenteado bicíclico un total de 6-9 átomos en el anillo con 1-3 de los átomos en el anillo seleccionados entre N, O y S; el alquileo C₁-C₄ o un heteroalquileo de 1-4 miembros está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-5 grupos seleccionados

entre oxo- y R^w ;

cada R^4 es independientemente R^0 ;

cada R^0 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en **(a)** flúor, cloro y -CN; **(b)** alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 y alquino C_2-C_6 , cada uno de los mismos está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-6 grupos seleccionados entre flúor, cloro y CN; **(c)** cicloalquilo C_3-C_6 , -L-(cicloalquilo C_3-C_6), heterociclilo de 4-6 miembros, -L-(heterociclilo de 4-6 miembros), en el que cada cicloalquilo C_3-C_6 y heterociclilo de 4-6 miembros está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-6 R^x ; **(d)** -N(R^a)₂, -L-N(R^a)₂; **(e)** -OR^a, -L-OR^a; y **(f)** -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)₂, -L-C(O)R^a, -L-C(O)OR^a, -L-C(O)N(R^a)₂;

cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en **(a)** hidrógeno, alquilo C_1-C_6 y perfluoroalquilo C_1-C_6 ; y **(b)** alquilo C_1-C_6 adicionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados entre flúor, cloro, -CN, -OR^b y -N(R^b)₂; **(c)** -(alqueno C_1-C_6)_p-(cicloalquilo C_3-C_6), -(alqueno C_1-C_6)_p-(heterociclilo de 4-6 miembros), en el que cada alqueno C_1-C_6 está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-3 grupos seleccionados entre flúor, cloro y -CN, en el que cada uno de dichos cicloalquilo C_3-C_6 , heterociclilo de 4-6 miembros está opcional e independientemente sustituido adicionalmente con 1-3 R^y ;

o dos R^a conectados al mismo nitrógeno forman un heterociclilo de 3-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros, dicho heterociclilo de 3-10 miembros y dicho heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-3 R^z ;

cada L es independientemente alqueno C_1-C_6 y cada L está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-3 grupos seleccionados entre flúor, cloro, OH y -CN;

cada R^w , R^x , R^y y R^z se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en **(i)** flúor, cloro, -CN, -OR^b, alquilo C_1-C_6 , perfluoroalquilo C_1-C_3 y -N(R^b)₂; **(ii)** alquilo C_1-C_6 adicionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados entre flúor, cloro, -CN, -OR^b y -N(R^b)₂;

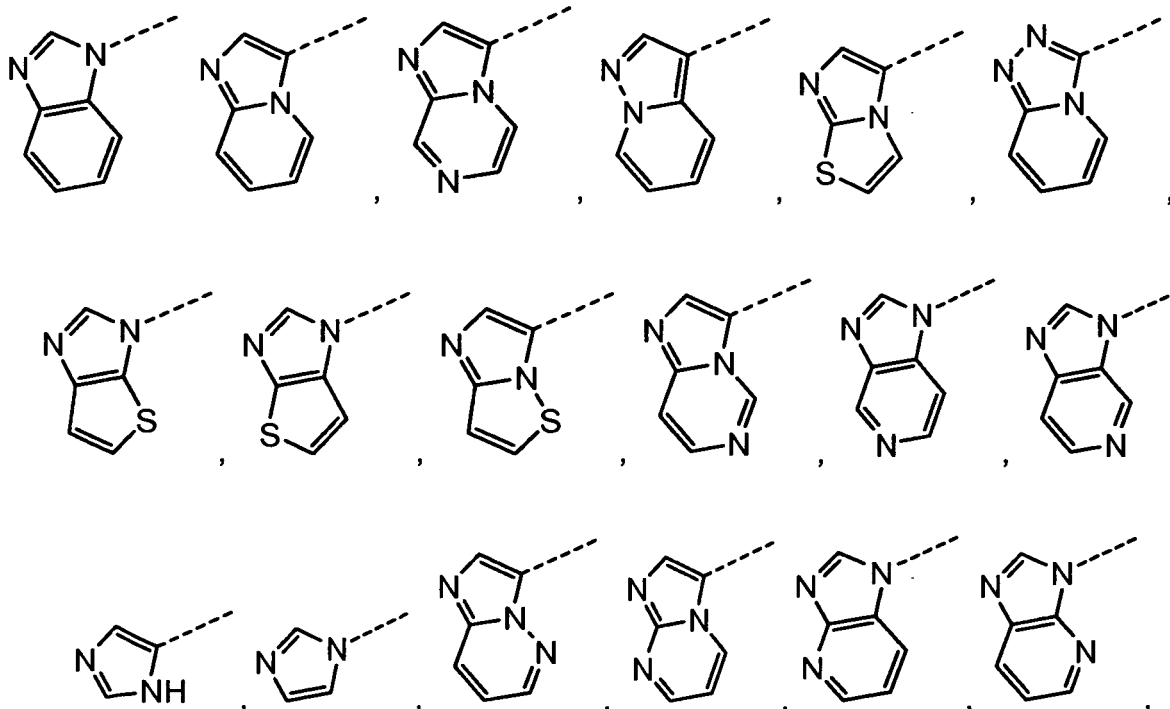
cada R^b se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_3 , perfluoroalquilo C_1-C_3 y alquilo C_1-C_3 adicionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados entre flúor, cloro y CN; y

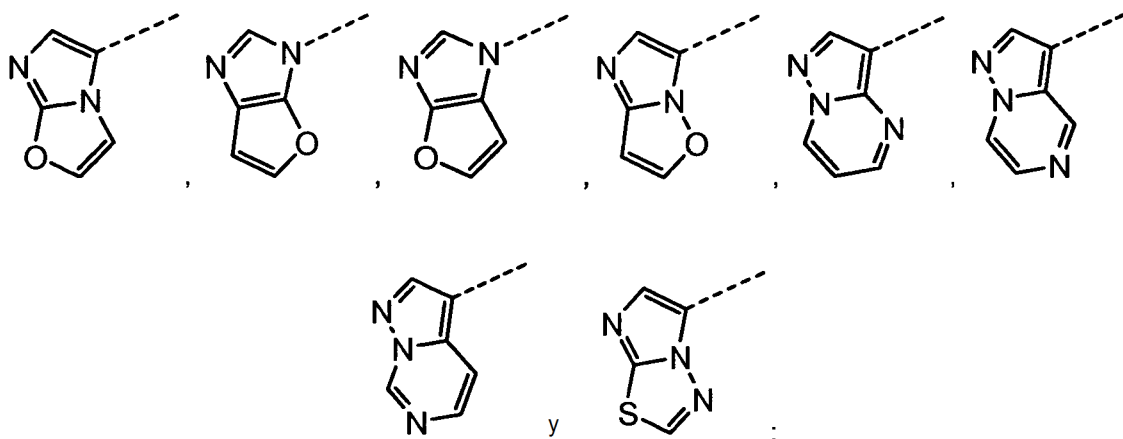
cada p es independientemente 0 ó 1,

7. El compuesto o sal de la reivindicación 1, en el que,

n es 1 ó 2,

A es un heteroarilo seleccionado entre el grupo que consiste en





A está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-5 R^4 ;

R^1 es hidrógeno;

R^2 se selecciona entre hidrógeno, flúor, cloro, -CN, -OR^b y alquilo C₁-C₃;

R^3 representa 1-6 sustituyentes opcionales seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en oxo- y R^0 ;

cada R^4 es independientemente R^0 ;

cada R^0 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en **(a)** flúor, cloro y -CN; **(b)** alquilo C₁-C₆ opcionalmente adicionalmente sustituido con 1-6 grupos seleccionados entre flúor, cloro y CN; **(c)** cicloalquilo C₃-C₆, -L-(cicloalquilo C₃-C₆), heterociclilo de 4-6 miembros, -L-(heterociclilo de 4-6 miembros), en el que cada cicloalquilo C₃-C₆ y heterociclilo de 4-6 miembros está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-6 R^x ; **(d)** -OR^a, -L-OR^a; y **(e)** -C(O)N(R^a)₂, -L-C(O)N(R^a)₂;

cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en **(a)** hidrógeno, alquilo C₁-C₆ y perfluoroalquilo C₁-C₆; y **(b)** alquilo C₁-C₆ adicionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados entre flúor, cloro, -CN, -OR^b y -N(R^b)₂; **(c)** -(alquilenos C₁-C₆)_p-(cicloalquilo C₃-C₆), -(alquilenos C₁-C₆)_p-(heterociclilo de 4-6 miembros), en el que cada alquilenos C₁-C₆ está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-3 grupos seleccionados entre flúor, cloro y -CN, en el que cada uno de dichos cicloalquilo C₃-C₆, heterociclilo de 4-6 miembros está opcional e independientemente sustituido adicionalmente con 1-3 R^y ;

o dos R^a conectados al mismo nitrógeno forman un heterociclilo de 3-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros, dicho heterociclilo de 3-10 miembros y dicho heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-3 R^z ;

cada L es independientemente alquilenos C₁-C₆ y cada L está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-3 grupos seleccionados entre flúor, cloro, OH y -CN;

cada R^w , R^x , R^y y R^z se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en

(i) flúor, cloro, -CN, -OR^b y alquilo C₁-C₆; **(ii)** alquilo C₁-C₆ adicionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados entre flúor, cloro y -CN;

cada R^b se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₃; y

cada p es independientemente 0 ó 1.

8. El compuesto o sal de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que R^1 es hidrógeno y R^2 es hidrógeno.

9. El compuesto o sal de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que A está adicionalmente sustituido con 1-3 R^4 seleccionados entre el grupo que consiste en

(a) flúor, cloro y -CN; y

(b) alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-6 grupos seleccionados entre flúor, cloro y CN.

10. El compuesto o sal de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₆ y alquilo C₁-C₆ adicionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados entre flúor, cloro, -CN, -OR^b y -N(R^b)₂.

11. El compuesto o sal de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que cada L es -alquilenos C₁-C₆ y L está opcionalmente sustituido adicionalmente.

12. El compuesto o sal de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que cada R^w , R^x , R^y y R^z se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en flúor, cloro, -CN y alquilo C₁-C₆.

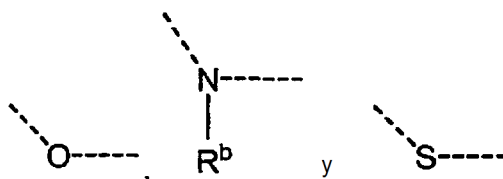
13. El compuesto o sal de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en el que cada R^b se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₃.

14. El compuesto o sal de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en el que cada R^3 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en oxo-, flúor, cloro, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 y CF_3 .

15. El compuesto o sal de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en el que cada R^3 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -oxo- y

- 5 **(a)** flúor, cloro y -CN;
 (b) alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 y alquino C_2-C_6 , cada uno de los mismos está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-6 grupos seleccionados entre flúor, cloro y CN;

además, dos R^3 unidos a, dos átomos diferentes en el anillo con un átomo del anillo entre ellos, pueden formar un alqueno C_1-C_4 , un heteroalqueno de 2-4 miembros, o un dirradical seleccionado entre el grupo que consiste en:



- 10 dicho alqueno C_1-C_4 , heteroalqueno de 2-4 miembros y dirradical, junto con el azetidino (cuando n es 0), pirrolidino (cuando n es 1) o el piperidino (cuando n es 2) forman un sistema de anillos puenteado bicíclico, teniendo dicho sistema de anillos puenteado bicíclico un total de 6-9 átomos en el anillo con 1-3 de los átomos en el anillo seleccionados entre O, N y S; el alqueno C_1-C_4 o un heteroalqueno de 1-4 miembros está opcionalmente
- 15 sustituido adicionalmente con 1-5 grupos seleccionados entre -oxo- y R^w .

16. El compuesto o sal de cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en el que cada p es 0.

17. El compuesto o sal de cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en el que cada p es 1.

18. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o sal de cualquiera de las reivindicaciones 1-17, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 20 19. El uso del compuesto o sal de cualquiera de las reivindicaciones 1-17, para la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

20. Un compuesto o sal de cualquiera de las reivindicaciones 1-17 para su uso en el tratamiento de cáncer.

- 25 21. Una combinación de un compuesto o sal de cualquiera de las reivindicaciones 1-17 que, en combinación con un agente antitumoral, seleccionado del grupo que consiste en, inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de topoisomerasas, modificadores de la respuesta biológica, anticuerpos, agentes citotóxicos, antihormonas, antiandrógenos, agentes anti-angiogénicos, inhibidor de quinasa, inhibidor de pan quinasa e inhibidor del factor de crecimiento, es eficaz en el tratamiento del crecimiento celular anómalo, para su uso en un mamífero en el tratamiento del crecimiento celular anómalo.