

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 003**

51 Int. Cl.:

**C07D 493/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08782283 .9**

96 Fecha de presentación: **24.07.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2175933**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.04.2010**

54 Título: **Inhibidores de la triazina quinasa**

30 Prioridad:

**25.07.2007 US 951806 P**

**06.09.2007 US 970314 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

**03.12.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

**03.12.2012**

73 Titular/es:

**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)  
ROUTE 206 AND PROVINCE LINE ROAD P.O.  
BOX 4000  
PRINCETON NJ 08543-4000, US**

72 Inventor/es:

**VELAPARTHI, UPENDER;  
LIU, PEIYING;  
WITTMAN, MARK, D. y  
LANGLEY, DAVID, R.**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 392 003 T3**

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

**DESCRIPCIÓN**

Inhibidores de la triazina quinasa

**Campo de la invención**

5 Esta invención se refiere a compuestos triazina novedosos que son útiles como agentes antineoplásicos. Esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos y a procedimientos de uso de los compuestos para el tratamiento de enfermedades proliferativas y de otras enfermedades, en particular, determinados tipos de cáncer.

**Antecedentes**

10 La invención se refiere a compuestos que inhiben las enzimas tirosina quinasa, composiciones que contienen compuestos que inhiben la tirosina quinasa y procedimientos de uso de inhibidores de las enzimas tirosina quinasa para tratar enfermedades que se caracterizan por una sobreexpresión o regulación al alza de la actividad tirosina quinasa, tales como cáncer, diabetes, reestenosis, arteriosclerosis, psoriasis, enfermedad de Alzheimer, enfermedades angiogénicas y trastornos inmunológicos (Powis, G. et al., "Signaling Targets for the Development of Cancer Drugs", Anti-Cancer Drug Design, 9:263-277 (1994); Merenmies, J. et al., "Receptor Tyrosine Kinase Signaling in Vascular Development" Cell Growth Differ, 8:3-10 (1997); Shawver, L.K. et al., "Receptor Tyrosine Kinases as Targets for Inhibition of Angiogenesis", Drug Discovery Today, 2:50-63 (1997).

15 Las tirosina quinasa desempeñan un papel crítico en la transducción de la señal para varias funciones celulares, incluida la proliferación celular, la carcinogénesis, la apoptosis y la diferenciación celular. Los inhibidores de estas enzimas son útiles para el tratamiento o la prevención de enfermedades proliferativas que son dependientes de estas enzimas. Sólidos datos epidemiológicos sugieren que la sobreexpresión o activación de las proteínas receptor tirosina quinasa que conducen a una señalización mitogénica constitutiva es un factor importante en número creciente de tumores humanos. Las tirosina quinasa que han ido identificadas en estos procesos son Abl, CDK, EGF, EMT, FGF, FAK, Flk-1/KDR, Flt-3, GSK-3, GSKbeta-3, HER-2, IGF-1R, IR, Jak2, LCK, MET, PDGF, Src, Tie-2, TrkA, TrkB y VEGF. Por lo tanto, sigue existiendo una necesidad de investigar compuestos novedosos que se pueden usar para regular o inhibir las enzimas tirosina quinasa. El documento WO 02/22603 divulga compuestos pirazol que son útiles como inhibidores de la proteína quinasa, especialmente como inhibidores de aurora-2 y del GSK-3. Los compuestos se pueden usar para tratar la función fisiológica anormal que tiene como resultado enfermedades, tales como el cáncer, la diabetes y la enfermedad de Alzheimer.

20 También es deseable y preferible descubrir compuestos con características ventajosas y mejoradas en una o más de las siguientes categorías, las cuales se ofrecen como ejemplos y no se pretende que sean limitantes: (a) propiedades farmacocinéticas, incluida la biodisponibilidad oral; (b) propiedades farmacéuticas; (c) requisitos de administración; (d) factores que reducen la concentración sanguínea, características pico-valle; (e) factores que aumentan la concentración del principio activo en el receptor; (f) factores que reducen la tendencia a interacciones farmacológicas clínicas; (g) factores que disminuyen el potencial de efectos secundarios adversos y (h) factores que aumentan los costes de fabricación o la viabilidad.

**Sumario de la invención**

35 La invención proporciona compuestos de Fórmula II, incluidos estereoisómeros, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, los cuales son útiles como inhibidores de las enzimas tirosina quinasa.

40 La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y uno o más de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptables de los mismos.

45 La invención también proporciona un compuesto de la invención para uso en un procedimiento para tratar un trastorno asociado a uno o más inhibidores de la tirosina quinasa que comprende la administración a un paciente que necesite dicho tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula II o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptables del mismo y opcionalmente uno o más agentes o tratamientos antineoplásicos.

50 La invención también proporciona un compuesto de la invención para uso en procedimientos para el tratamiento del cáncer usando los compuestos de la invención o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La invención también proporciona los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptables de los mismos, para su uso en terapia.

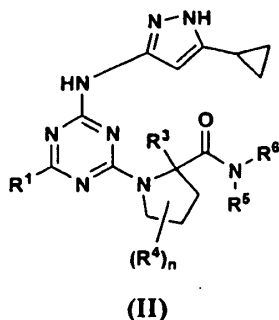
La presente invención también proporciona el uso de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptables de los mismos para la fabricación de un medicamento para el

tratamiento de una enfermedad proliferativa, tal como el cáncer.

Estas y otras características de la invención se presentarán en la siguiente divulgación.

**Descripción detallada de la invención**

La invención proporciona compuestos de fórmula II



5

en la que:

R<sup>1</sup> es alcoxi, alquilamino, alquilamino sustituido, hidroxialquilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo o heterociclilo sustituido;

R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido;

10 R<sup>4</sup> es independientemente uno o más hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido;

R<sup>5</sup> es hidrógeno;

R<sup>6</sup> es piridina, piridina sustituida, pirazina, pirazina sustituida, tiadiazol, tiazol; tiazol sustituido, piperidina o piperidina sustituida, o

15 R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico saturado o insaturado monocíclico opcionalmente sustituido de 4-8 miembros, o un anillo heterocíclico saturado o insaturado bicíclico opcionalmente sustituido de 7-12 miembros,  
n es 0, 1 ó 2;

o una sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20 En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y uno o más de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptables de los mismos.

25 En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en un procedimiento para el tratamiento de trastornos relacionados con la proteína cinasa que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptables de los mismos.

30 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en un procedimiento para el tratamiento de trastornos relacionados con tirosina cinasa que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptables de los mismos.

35 En otra realización, el trastorno relacionado con la proteína cinasa se selecciona entre el grupo que consiste en cáncer de próstata, adenocarcinoma ductal de páncreas, de mama, de colon, de pulmón, de ovario, de páncreas, de tiroides, neuroblastoma, glioblastoma, meduloblastoma, melanoma, mieloma múltiple o leucemia mielógena aguda (LMA).

40 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en un procedimiento para tratar a un paciente que necesita un tratamiento para el trastorno relacionado con la proteína cinasa, que comprende administrar un compuesto de la presente invención o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptables de los mismos en una cantidad eficaz para tratar un trastorno relacionado con la proteína cinasa.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende adicionalmente uno o más agentes o tratamientos anticancerosos adicionales, tales como terapia de radiación.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para uso en terapia.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para uso en terapia para el tratamiento de un trastorno relacionado con la proteína cinasa.

5 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para uso en terapia para el tratamiento un trastorno relacionado con la tirosina cinasa.

En otra realización, la presente invención también proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno relacionado con la proteína cinasa.

En otra realización, la presente invención también proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno relacionado con la tirosina cinasa.

10 En otra realización, la presente invención proporciona una preparación combinada de un compuesto de la presente invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales para su uso simultáneo, separado o secuencial en terapia.

En otra realización, la presente invención proporciona una preparación combinada de un compuesto de la presente invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales para su uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de un trastorno relacionado con la proteína cinasa.

15 Esta invención incluye todas las combinaciones de aspectos preferidos de la invención indicados en el presente documento. Se apreciará que cualquiera y todas las realizaciones de la presente invención pueden tomarse junto con cualquier otra realización o relacionados para describir realizaciones más preferidas adicionales. Se apreciará además que cada elemento individual de las realizaciones preferidas es su propia realización preferida independiente. Además, cualquier elemento de una realización pretende combinarse con cualquiera y todos los  
20 demás elementos de cualquier realización para describir una realización adicional.

Las siguientes son definiciones de términos que pueden usarse en la memoria descriptiva. La definición inicial proporcionada para un grupo o término en el presente documento se aplica a ese grupo o término a lo largo de toda la memoria descriptiva de forma individual o como parte de otro grupo, a menos que se indique otra cosa.

25 El término "sustituido", como se usa en el presente documento, significa que uno cualquiera o más hidrógenos en el átomo designado se reemplaza por una selección del grupo indicado, con la condición de que la valencia normal del átomo designado no se exceda, y de que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Cuando un sustituyente es ceto (es decir, =O), entonces se reemplazan 2 hidrógenos en el átomo. Los sustituyentes ceto no están presentes en los restos aromáticos. Los dobles enlaces del anillo, como se usa en este documento, son dobles enlaces que se forman entre dos átomos adyacentes en el anillo (por ejemplo, C=C, C=N o N=N).

30 Cuando cualquier variable (por ejemplo, R<sup>3</sup>) aparece más de una vez en cualquier constituyente o fórmula para un compuesto, su definición en cada caso es independiente de su definición en cada caso diferente. Por lo tanto, por ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido con 0-2 R<sup>3</sup>, entonces dicho grupo puede estar opcionalmente sustituido con hasta dos grupos R<sup>3</sup> y R<sup>3</sup> en cada caso se selecciona independientemente entre la definición de R<sup>3</sup>. Además, únicamente se permiten combinaciones de sustituyentes y/o variables si tales combinaciones dan como  
35 resultado compuestos estables.

40 Cuando se muestra que un enlace a un sustituyente cruza un enlace que conecta dos átomos en el anillo, entonces dicho sustituyente puede unirse a cualquier átomo en el anillo. Cuando un sustituyente se enumera sin indicar el átomo a través del cual dicho sustituyente está unido al resto del compuesto de una fórmula determinada, entonces dicho sustituyente puede estar unido a través de cualquier átomo en dicho sustituyente. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables únicamente se permiten si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables.

45 En casos en los que existen átomos de nitrógeno (por ejemplo, aminos) en los compuestos de la invención, estos pueden convertirse en N-óxidos por tratamiento con un agente de oxidación (por ejemplo, MCPBA y/o peróxidos de hidrógeno) para proporcionar otros compuestos de esta invención. Por lo tanto, todos los átomos de nitrógeno mostrados y reivindicados se consideran que incluyen tanto el nitrógeno mostrado como su derivado N-óxido (N → O).

50 El término "alquilo" o "alquileo" se refiere a grupos hidrocarburo alifáticos saturados tanto de cadena ramificada como lineal de 1 a 20 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 7 átomos de carbono. La expresión "alquilo inferior" se refiere un grupo alquilo sin sustituir de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, n-hexilo, 2-metilbutilo, 2-metilpentilo, 2-etilbutilo, 3-metilpentilo y 4-metilpentilo.

El término "alquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo sustituido con, por ejemplo, uno a cuatro sustituyentes, tales como, halo, hidroxilo, alcoxi, oxo, alcanoililo, arilo, alcanoililo, amino, alquilamino, arilamino, arilalquilamino, aminos disustituidas en las que los 2 sustituyentes amino se seleccionan entre alquilo, arilo o arilalquilo;

- alcanoilamino, aroilamino, aralcanoilamino, alcanoilamino sustituido, arilamino sustituido, aralcanoilamino sustituido, tiol, alquiltio, ariltio, arilalquiltio, alquiltiono, ariltiono, arilalquiltiono, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, sulfonamido, por ejemplo,  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ , sulfonamido sustituido, nitro, ciano, carboxi, carbamilo, por ejemplo,  $\text{CONH}_2$ , carbamilo sustituido, por ejemplo,  $\text{CONH}$ alquilo,  $\text{CONH}$ arilo,  $\text{CONH}$ arilalquilo, o casos en los que existen dos sustituyentes en el nitrógeno seleccionado entre alquilo, arilo o arilalquilo; alcoxicarbonilo, arilo, arilo sustituido, guanidino, heterociclilo, por ejemplo, indolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, pirrolidilo, piridilo, pirimidilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, homopiperazinilo y similares, y heterociclilo sustituido. Cuando se ha indicado anteriormente que el sustituyente está adicionalmente sustituido, será con alquilo, alcoxi, arilo o arilalquilo.
- 5 El término "alquenilo" o "alquenileno" se refiere a cadenas hidrocarburo de configuración lineal o ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono y uno o más enlaces carbono-carbono insaturados que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Estos pueden ser grupos de 2 a 20 átomos de carbono, preferentemente de 2 a 15 átomos de carbono, y mucho más preferentemente de 2 a 8 átomos de carbono, que tienen de uno a cuatro dobles enlaces. Los ejemplos de alquenilo incluyen, pero sin limitación, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 2-metil-2-propenilo, 4-metil-3-pentenilo, y similares.
- 10 La expresión "alquenilo sustituido" se refiere a un grupo alquenilo sustituido con, por ejemplo, uno a dos sustituyentes, tales como, halo, hidroxilo, alcoxi, alcanoilo, alcanoiloxi, amino, alquilamino, dialquilamino, alcanoilamino, tiol, alquiltio, alquiltiono, alquilsulfonilo, sulfonamido, nitro, ciano, carboxi, carbamilo, carbamilo sustituido, guanidino, indolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, pirrolidilo, piridilo, pirimidilo y similares.
- 15 El término "alquinilo" o "alquinileno" se refiere a cadenas hidrocarburo de configuración ramificada o lineal y uno o más triples enlaces carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Estos pueden incluir grupos de 2 a 20 átomos de carbono, preferentemente de 2 a 15 átomos de carbono, y mucho más preferentemente de 2 a 8 átomos de carbono, que tienen de uno a cuatro triples enlaces. Los ejemplos de alquinilo incluyen, pero sin limitación, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo y similares.
- 20 La expresión "alquinilo sustituido" se refiere a un grupo alquinilo sustituido con, por ejemplo, un sustituyente, tal como, halo, hidroxilo, alcoxi, alcanoilo, alcanoiloxi, amino, alquilamino, dialquilamino, alcanoilamino, tiol, alquiltio, alquiltiono, alquilsulfonilo, sulfonamido, nitro, ciano, carboxi, carbamilo, carbamilo sustituido, guanidino y heterociclilo, por ejemplo, imidazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, pirrolidilo, piridilo, pirimidilo y similares.
- 25 El término "cicloalquilo" se refiere a sistemas de anillos hidrocarburo cíclicos opcionalmente sustituidos, saturados, preferentemente que contienen de 1 a 3 anillos y de 3 a 7 carbonos por anillo que pueden estar condensados adicionalmente con un anillo carbocíclico  $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$  insaturado. Los grupos a modo de ejemplo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo, ciclododecilo y adamantilo. Los sustituyentes a modo de ejemplo incluyen uno o más grupos alquilo, como se ha descrito anteriormente, o uno o más grupos que se han descrito anteriormente como sustituyentes alquilo.
- 30 El término "alcoxi" o "alquiloxi" se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, con el número indicado de átomos de carbono unido a través de un puente de oxígeno. Por ejemplo, "alcoxi  $\text{C}_{1-6}$ " (o alquiloxi), pretende incluir grupos alcoxi  $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_4$ ,  $\text{C}_5$  y  $\text{C}_6$ . Los ejemplos de alcoxi incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, s-butoxi, t-butoxi, n-pentoxi y s-pentoxi. De forma análoga, "alquiltio" o "tioalcoxi" representa un grupo alquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unido a través de un puente de azufre; por ejemplo metil-S-, etil-S-, y similares.
- 35 El término "halógeno" o "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.
- 40 El término "haloalquilo" pretende incluir grupos hidrocarburo saturados alifáticos tanto de cadena ramificada como lineal que tienen el número especificado de átomos de carbono, sustituidos con 1 o más halógeno. Los ejemplos de haloalquilo incluyen, pero sin limitación, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, pentacloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, heptafluoropropilo y heptacloropropilo. Los ejemplos de haloalquilo también incluyen "fluoroalquilo" que pretende incluir grupos hidrocarburo saturados alifáticos tanto de cadena ramificada como lineal que tienen el número especificado de átomos de carbono, sustituidos con 1 o más átomos de flúor.
- 45 El término "haloalcoxi" o "haloalquiloxi" representa un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unido a través de un puente de oxígeno. Por ejemplo, "haloalcoxi  $\text{C}_{1-6}$ ", pretende incluir grupos haloalcoxi  $\text{C}_1$ ,  $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_4$ ,  $\text{C}_5$  y  $\text{C}_6$ . Los ejemplos de haloalcoxi incluyen, pero sin limitación, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, pentafluorotoxi, y similares. De forma análoga, "haloalquiltio" o "tiohaloalcoxi" representa un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unido a través de un puente de azufre; por ejemplo trifluorometil-S-, pentafluoroetil-S-, y similares.
- 50 La expresión "anillo carbocíclico" o "carbociclilo" se refiere a monocíclico o bicíclico estable de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros o bicíclico o tricíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12 ó 13 miembros, cualquiera de los cuales puede estar saturado, parcialmente insaturado, o ser aromático. Los ejemplos de dichos carbociclos incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, adamantilo, ciclooctilo, [3.3.0]bicyclooctano, [4.3.0]bicyclononano, [4.4.0]bicyclodecano (decalina), [2.2.2] bicyclooctano, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo,
- 55

adamantilo o tetrahidronaftilo (tetralina). Carbociclos preferidos, a menos que se indique otra cosa, son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo e indanilo. Cuando se usa el término "carbociclo", pretende incluir "arilo".

La expresión "carbociclo bicíclico" o "grupo carbocíclico bicíclico" se refiere a un sistema de anillos carbocíclico estable de 9 ó 10 miembros que contiene dos anillos condensados y consiste en átomos de carbono. De los dos anillos condensados, un anillo es un anillo benzo condensado a un segundo anillo; y el segundo anillo es un anillo de carbono de 5 ó 6 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o insaturado. El grupo carbocíclico bicíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. El grupo carbocíclico bicíclico descrito en el presente documento puede estar sustituido en cualquier carbono si el compuesto resultante es estable. Ejemplos de un grupo carbocíclico bicíclico son, pero sin limitación, naftilo, 1,2-dihidronaftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo e indanilo.

La expresión "opcionalmente sustituido" como se refiere a "anillo carbocíclico" o "carbociclilo" indica en el presente documento que el anillo carbocíclico puede estar sustituido en una o más posiciones del anillo sustituibles con uno o más grupos seleccionados independientemente entre alquilo (preferentemente alquilo inferior), alcoxi (preferentemente alcoxi inferior), nitro, monoalquilamino (preferentemente un alquilamino inferior), dialquilamino (preferentemente un di[inferior]alquilamino), ciano, halo, haloalquilo (preferentemente trifluorometilo), alcanoiló, aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquil amido (preferentemente alquil amido inferior), alcoxialquilo (preferentemente un alcoxi[inferior]alquilo inferior), alcoxycarbonilo (preferentemente un alcoxycarbonilo inferior), alquilcarbonilo (preferentemente un alquilcarbonilo inferior) y arilo (preferentemente fenilo), estando dicho arilo opcionalmente sustituido con grupos halo, alquilo inferior y alcoxi inferior.

El término "arilo" se refiere a grupos hidrocarburo monocíclicos o bicíclicos aromáticos que tienen de 6 a 12 átomos de carbono en la porción del anillo, tales como grupos fenilo, naftilo, bifenilo y difenilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido.

Las expresiones "ariloxi", "arilamino", "arilalquilamino", "ariltio", "arilalcanoilamino", "arilsulfonilo", "arilalcoxi", "arilsulfino", "arilheteroarilo", "arilalquiltio", "arilcarbonilo", "arilalquenilo" o "arilalquilsulfonilo" se refieren a un arilo o arilo sustituido unido a un oxígeno; un amino; un alquilamino; un tio; un alcanoilamino; un sulfonilo; un alcoxi; un sulfino; un heteroarilo o heteroarilo sustituido; un alquiltio; un carbonilo; un alquenilo; o un alquilsulfonilo, respectivamente.

El término "arilsulfonilaminocarbonilo" se refiere a un arilsulfonilo unido a un aminocarbonilo.

Las expresiones "ariloxialquilo", "ariloxicarbonilo" o "ariloxiarilo" se refieren a un ariloxi unido a un alquilo o alquilo sustituido; un carbonilo; o un arilo o arilo sustituido, respectivamente.

El término "arilalquilo" se refiere a un alquilo o alquilo sustituido en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno unidos a al menos uno de los átomos de carbono se reemplaza por un arilo o arilo sustituido. Arilalquilos típicos incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, bencilo, 2-feniletan-1-ilo, 2-feniletan-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo, 2-naftiletan-1-ilo, naftobencilo y 2-naftofeniletan-1-ilo.

El término "arilalquilo" se refiere a un arilalquilo unido a través de un enlace de oxígeno (-O-arilalquilo).

La expresión "arilo sustituido" se refiere a un grupo arilo sustituido con, por ejemplo, uno a cuatro sustituyentes, tales como alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, halo, trifluorometoxi, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi, alcanoiló, alcanoiloxi, ariloxi, arilalquilo, amino, alquilamino, arilamino, arilalquilamino, dialquilamino, alcanoilamino, tiol, alquiltio, ureido, nitro, ciano, carboxi, carboxialquilo, carbamilo, alcoxycarbonilo, alquiltio, ariltio, arilsulfonilamina, ácido sulfónico, alquilsulfonilo, sulfonamido, ariloxi y similares. El sustituyente puede estar adicionalmente sustituido con hidroxilo, halo, alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo o arilalquilo.

El término "heteroarilo" se refiere a hidrocarburos aromáticos monocíclicos y policíclicos opcionalmente sustituidos y estables que incluyen al menos un miembro heteroátomo en el anillo, tal como azufre, oxígeno o nitrógeno. Grupos heteroarilo preferidos son anillos heterocíclicos aromáticos monocíclicos de 5, 6 ó 7 miembros o bicíclicos de 7, 8, 9 ó 10 miembros estables que consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, NH, O y S. Debe apreciarse que el número total de átomos de S y O en el heterociclo aromático no es más de 1. Los grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirrilo, oxazolilo, oxadiazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, benzotienilo, purinilo, carbazolilo, bencimidazolilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidrobenzotienilo, 2,3-dihidrobenzotienil-S-óxido, 2,3-dihidrobenzotienil-S-dióxido, benzoxazolin-2-on-ilo, indolinilo, benzodioxolanilo, benzodioxano, y similares.

Sustituyentes a modo de ejemplo incluyen uno o más grupos alquilo o arilalquilo como se ha descrito anteriormente o uno o más grupos que se han descrito anteriormente como sustituyentes alquilo.

Los términos "heterociclo", "heterocíclico" y "heterociclilo" se refieren a un grupo cíclico aromático o no aromático

opcionalmente sustituido, saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado, por ejemplo, que es un sistema de anillos monocíclico de 4 a 7 miembros, bicíclico de 7 a 11 miembros, o tricíclico de 10 a 15 miembros, que tiene al menos un heteroátomo en al menos un anillo que contiene un átomo de carbono. Cada anillo del grupo heterocíclico que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados entre átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y átomos de azufre, donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre también pueden oxidarse opcionalmente para dar -NO-, -SO- o -SO<sub>2</sub>-, y los heteroátomos de nitrógeno también pueden cuaternizarse opcionalmente. El grupo heterocíclico puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono. Cuando se usa el término "heterociclo", éste pretende incluir heteroarilo.

Los ejemplos de heterociclos incluyen, pero sin limitación, 2-pirrolidonilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, 2H-pirrolilo, 3H-indolilo, 4-piperidonilo, 4aH-carbazol, 4H-quinolizínulo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, acridinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazolonoilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, b-carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinnolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]tetrahydrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, imidazolopiridinilo, 1H-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizínulo, indolilo, isatinoílo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolopiridinilo, isoxazolilo, isoxazolopiridinilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolopiridinilo, oxazolidinilperimidinilo, oxindolilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenarsazinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolopiridinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizínulo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, carbolinilo, tetrazolilo, tetrahydrofuranoílo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tiazolopiridinilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo.

Los heterociclos de 5 a 10 miembros preferidos incluyen, pero sin limitación, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tetrahydrofuranoílo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo, triazolilo, bencimidazolilo, 1H-indazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotetrazolilo, benzotriazolilo, bencisoxazolilo, benzoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, isatinoílo, isoquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, isoxazolopiridinilo, quinazolinilo, quinolinilo, isotiazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, oxazolopiridinilo, imidazolopiridinilo y pirazolopiridinilo.

Los heterociclos de 5 a 6 miembros preferidos incluyen, pero sin limitación, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tetrahydrofuranoílo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo y triazolilo.

Grupos heterocíclicos bicíclicos a modo de ejemplo incluyen 2,3-dihidro-2-oxo-1H-indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinuclidinilo, quinolinilo, quinolinil-N-óxido, tetrahydroisoquinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzo-piranilo, indolizínulo, benzofurilo, cromonilo, coumarinilo, cinnolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridinilo (tal como furo[2,3-c]piridinilo, furo[3,1-b]piridinilo] o furo[2,3-b]piridinilo), dihydroisoindolilo, dihydroquinazolinilo (tal como 3,4-dihidro-4-oxo-quinazolinilo), bencisotiazolilo, bencisoxazolilo, benzodiazinilo, benzofurazanilo, benzotiopiranilo, benzotriazolilo, benzpirazolilo, 1,3-benzodioxolilo, dihydrobenzofurilo, dihydrobenzotienilo, dihydrobenzotiopiranilo, dihydrobenzotiopiranilo sulfona, dihydrobenzopiranilo, indolinilo, indazolilo, isocromanilo, isoindolinilo, naftiridinilo, ftalazinilo, piperonilo, purinilo, piridopiridilo, pirrolotriazinilo, quinazolinilo, tetrahydroquinolinilo, tienofurilo, tienopiridilo, tienotienilo, y similares.

Los sustituyentes a modo de ejemplo incluyen uno o más grupos alquilo o arilalquilo, como se ha descrito anteriormente, o uno o más grupos que se han descrito anteriormente como sustituyentes alquilo.

Además, se incluyen heterociclos más pequeños, tales como, epóxidos y aziridinas.

El término "heteroátomos" incluirá oxígeno, azufre y nitrógeno.

El término "alquilsulfona" se refiere a -R<sup>k</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>k</sup>, en la que R<sup>k</sup> es un alquilo o alquilo sustituido.

El término "oxo" se refiere al radical divalente =O.

El término "carbamato" se refiere al grupo -OC(=O)NH<sub>2</sub>.

El término "amida" se refiere al grupo -C(=O)NH.

El término "sulfonamida" se refiere al grupo -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.

Las expresiones "amida sustituida", "sulfonamida sustituida" o "carbamato sustituido" se refieren a una amida, una sulfonamida o un carbamato, respectivamente, que tienen al menos un hidrógeno reemplazado por un grupo elegido

entre alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, cicloalquilo y cicloalquilo sustituido.

Una amida sustituida, por ejemplo, se refiere al grupo  $-C(=O)NR^mR^n$ , en el que  $R^m$  y  $R^n$  se seleccionan independientemente entre H, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, cicloalquilo y cicloalquilo sustituido, con la condición de que al menos uno de  $R^m$  o  $R^n$  sea un resto sustituido.

- 5 Una sulfonamida sustituida, por ejemplo, se refiere al grupo  $-SO_2NR^oR^p$ , en el que  $R^o$  y  $R^p$  se seleccionan independientemente entre alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, cicloalquilo y cicloalquilo sustituido, con la condición de que al menos uno de  $R^o$  o  $R^p$  sea un resto sustituido.

- 10 Un carbamato sustituido, por ejemplo, se refiere al grupo  $-OC(=O)NR^qR^r$ , en el que  $R^q$  y  $R^r$  se seleccionan independientemente entre alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, cicloalquilo y cicloalquilo sustituido, con la condición de que al menos uno de  $R^q$  o  $R^r$  sea un resto sustituido.

El término "ureido" se refiere al grupo  $-NHC(=O)NH_2$ .

El término "ciano" se refiere al grupo  $-CN$ .

Las expresiones "cicloalquilalquilo" o "cicloalquilalcoxi" se refieren a un cicloalquilo o cicloalquilo sustituido unido a un alquilo o alquilo sustituido; o un alcoxi, respectivamente.

- 15 El término "nitro" se refiere al grupo  $-N(O)_2$ .

El término "tio" se refiere al grupo  $-SH$ .

El término "alquiltio" se refiere al grupo  $-SR^s$ , en el que  $R^s$  es un alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido.

- 20 El término "tioalquilo" se refiere al grupo  $-R^tS$ , en el que  $R^t$  es un alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido.

El término "alquilsulfonilo" se refiere al grupo  $-S(=O)_2R^u$ , en el que  $R^u$  es un alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido.

El término "alquilsulfino" se refiere al grupo  $-S(=O)R^v$ , en el que  $R^v$  es un alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido.

- 25 El término "carboxi" se refiere al grupo  $-C(=O)OH$ .

Las expresiones "carboxialcoxi" o "alcoxycarbonilalcoxi" se refieren a un carboxi, o un alcoxycarbonilo, respectivamente, unido a un alcoxi.

El término "alcoxycarbonilo" se refiere al grupo  $-C(=O)OR^w$ , en el que  $R^w$  es un alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido.

- 30 El término "arilalcoxycarbonilo" se refiere a un arilo o arilo sustituido unido a un alcoxycarbonilo.

Las expresiones "alquilcarboniloxi" o "arilcarboniloxi" se refieren al grupo  $-OC(=O)R^x$ , en el que  $R^x$  es un alquilo o alquilo sustituido, o un arilo o arilo sustituido, respectivamente.

El término "carbamoilo" se refiere a los grupos  $-OC(=O)NH_2$ ,  $-OC(=O)NHR^x$ , y/o  $-OC(=O)NR^yR^z$ , en el que  $R^y$  y  $R^z$  se seleccionan independientemente entre alquilo y alquilo sustituido.

- 35 El grupo  $-NR^6(C=O)R^9$  se refiere a un grupo en el que  $R^6$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo inferior y alquilo inferior sustituido, y  $R^9$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, aminoalquilo, aminoalquilo sustituido, alquilamino, alquilamino sustituido, arilo y arilo sustituido.

El término "carbonilo" se refiere a un  $C(=O)$ .

- 40 Los términos "alquilcarbonilo", "aminocarbonilo", "alquilaminocarbonilo", "aminoalquilcarbonilo" o "arilaminocarbonilo" se refieren a un alquilo o alquilo sustituido; un amino; un alquilamino o alquilamino sustituido; un aminoalquilo o aminoalquilo sustituido; o un arilamino, respectivamente, unido a un carbonilo.

Las expresiones "aminocarbonilarilo" o "aminocarbonilalquilo" se refieren a un aminocarbonilo unido a un arilo o arilo sustituido; o un alquilo o alquilo sustituido, respectivamente.

El término "sulfonilo" se refiere al grupo  $S(=O)_2$ .

- 45 El término "sulfino" se refiere a un  $S(=O)$ .



El término "carboxialquilo" se refiere a un alquilo o alquilo sustituido unido a un carboxi.

Los compuestos de fórmula II pueden formar sales que también están dentro del alcance de esta invención. Se prefieren sales farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas, fisiológicamente aceptables), aunque también son útiles otras sales, por ejemplo, al aislar o purificar los compuestos de esta invención.

- 5 Los compuestos de fórmula II pueden formar sales con metales alcalinos, tales como sodio, potasio y litio, con metales alcalinotérreos, tales como calcio y magnesio, con bases orgánicas, tales como diciclohexilamina, tributilamina, piridina y aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. Dichas sales pueden formarse como se conoce por los expertos en la técnica.

- 10 Los compuestos para la fórmula II pueden formar sales con una diversidad de ácidos orgánicos e inorgánicos. Dichas sales incluyen las formadas con cloruro ácido, bromuro ácido, ácido metanosulfónico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido bencenosulfónico, ácido toluenosulfónico y otras diversas (por ejemplo, nitratos, fosfatos, boratos, tartratos, citratos, succinatos, benzoatos, ascorbato, salicilatos y similares). Dichas sales pueden formarse de acuerdo con procedimientos conocidos por los expertos en la técnica.

Además, pueden formarse zwitteriones ("sales internas").

- 15 Todos los estereoisómeros de los compuestos de la presente invención se contemplan en mezcla o en forma pura o sustancialmente pura. La definición de compuestos de acuerdo con la invención incluye todos los estereoisómeros posibles y sus mezclas. Muy particularmente incluye las formas racémicas y los isómeros ópticos aislados que tienen la actividad especificada. Las formas racémicas pueden resolverse por procedimientos físicos, tales como, por ejemplo, cristalización fraccional, separación o cristalización de derivados diastereoméricos o separación por cromatografía en columna quiral. Los isómeros ópticos individuales pueden obtenerse a partir de los racematos a partir de los procedimientos convencionales, tales como, por ejemplo, formación de sales con un ácido ópticamente activo seguido de cristalización.
- 20

- 25 Los compuestos de la fórmula II también pueden tener formas de profármaco. Ya que se conocen profármacos para mejorar numerosas cualidades deseables de productos farmacéuticos (por ejemplo, solubilidad, biodisponibilidad, fabricación, etc.), los compuestos de la invención pueden administrarse en forma de profármaco. Por lo tanto, la invención pretende incluir profármacos de los compuestos reivindicados, procedimientos de administración de los mismos y composiciones que contienen los mismos. Los "profármacos" pretenden incluir cualquier vehículo unido covalentemente que libera un fármaco de partida activo de la invención *in vivo* cuando dicho profármaco se administra a un sujeto mamífero. Los profármacos de la invención se preparan modificando grupos funcionales presentes en el compuesto de tal manera que las modificaciones se escindan, en una manipulación de rutina o *in vivo*, para dar el precursor. Los profármacos incluyen compuestos de la invención en los que un grupo hidroxilo, amino o sulfhidrilo está unido a cualquier grupo que, cuando el profármaco de la invención se administra a un sujeto mamífero, se escinde para formar un grupo hidroxilo libre, amino libre, o sulfhidrilo libre, respectivamente. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero sin limitación, derivados de acetato, formiato y benzoato de grupos funcionales alcohol y amina en los compuestos de la invención.
- 30
- 35

Se conocen bien en la técnica diversas formas de profármacos. Para ejemplos de dichos derivados de profármacos, véase:

- 40 a) Design of Prodrugs, editado por H. Bundgaard (Elsevier, 1985), y Methods in Enzymology, Vol. 112, en págs. 309-396, editado por K. Widder y col. (Academic Press, 1985);  
 b) A Textbook of Drug Design and Development, editado por Krosgaard-Larsen y H. Bundgaard, Capítulo 5, "Design and Application of Prodrugs", de H. Bundgaard, en las págs. 113-191 (1991);  
 c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8: 1-38 (1992);  
 d) Bundgaard, H. y col., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77: 285 (1988); y  
 e) Kakeya, N. y col., Chem Phar Bull., 32: 692 (1984).

- 45 Los compuestos que contienen un grupo carboxi pueden formar ésteres fisiológicamente hidrolizables que sirven como profármacos que se hidrolizan en el cuerpo para producir los compuestos de fórmula I *per se*. Dichos profármacos se administran preferentemente por vía oral ya que la hidrólisis en muchos casos aparecen principalmente bajo la influencia de las enzimas digestivas. Puede usarse la administración parenteral cuando el éster es activo *per se*, o en aquellos casos en los que aparece hidrólisis en la sangre.

- 50 Ejemplos de ésteres fisiológicamente hidrolizables de compuestos de fórmula I incluyen alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilbencilo C<sub>1-6</sub>, 4-metoxibencilo, indanilo, ftalilo, metoximetilo, alcanoiloxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, por ejemplo, acetoximetilo, pivaloiloximetilo o propioniloximetilo, alcocarboniloxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, por ejemplo, metoxicarboniloximetilo o etoxicarboniloximetilo, gliciloximetilo, fenilgliciloximetilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)-metilo y otros ésteres fisiológicamente hidrolizables bien conocidos usados, por ejemplo, en la técnica de la penicilina y la cefalosporina.
- 55 Dichos ésteres pueden prepararse mediante técnicas convencionales conocidas en la técnica.

La preparación de profármacos se conoce bien en la técnica y se describe en, por ejemplo, Medicinal Chemistry: Principles and Practice, King, F.D., ed., The Royal Society of Chemistry, Cambridge, Reino Unido (1994).

Debe apreciarse que los solvatos (por ejemplo, hidratos) de los compuestos de fórmula II también están dentro del alcance de la invención. Los procedimientos de solvatación se conocen generalmente en la técnica.

5 "Compuesto estable" y "estructura estable" pretenden indicar un compuesto que es lo suficientemente fuerte para superar el aislamiento a un grado útil de pureza de una mezcla de reacción, y una formulación en un agente terapéutico eficaz. Se prefiere que estos compuestos indicados no contengan un grupo N-halo, S(O)<sub>2</sub>H o S(O)H.

10 Como se usa en la presente invención, "tratar" o "tratamiento" abarca el tratamiento de un estado patológico en un mamífero, particularmente en un ser humano e incluye: (a) prevenir la ocurrencia del estado patológico en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero tiene predisposición al estado patológico, pero todavía no se le ha diagnosticado; (b) inhibir el estado patológico, es decir, detener su desarrollo y/o (c) aliviar el estado patológico, es decir, provocar la regresión del estado patológico.

15 "Cantidad terapéuticamente efectiva" está previsto que incluya una cantidad de un compuesto de la invención que es efectivo cuando se administra solo o en combinación. "Cantidad terapéuticamente efectiva" también se pretende que incluya una cantidad de la combinación de los compuestos reivindicados como eficaces para inhibir las enfermedades y/o trastornos relacionados con la Trk. La combinación de los compuestos es preferiblemente una combinación sinérgica. Sinergia, como describe, por ejemplo, Chou et al., Adv. Enzyme Regul., 22:27-55 (1984), se produce cuando el efecto de los compuestos cuando se administran en combinación es mayor que el efecto aditivo de los compuestos cuando se administran solos como un agente individual. En general, un efecto sinérgico se puede demostrar más claramente a concentraciones subóptimas de los compuestos. Sinergia puede ser en términos de menor citotoxicidad, aumento del efecto antitrombótico o algún otro efecto beneficioso de la combinación comparado con los componentes individuales.

20 La invención incluye además, composiciones que comprenden uno o más compuestos de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 Un "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a medios generalmente aceptados en la técnica para la administración de agentes biológicamente aceptables a animales, en particular, mamíferos. Los vehículos farmacéuticamente aceptables se formulan de acuerdo con varios factores totalmente dentro del alcance del experto en la materia. Estos incluyen, sin limitación: el tipo y naturaleza del agente activo que se va a formular, el sujeto al cual se va a administrar la composición que contiene el agente, la vía prevista de administración de la composición y la indicación terapéutica prevista. Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen medios líquidos acuosos y no acuosos, así como una variedad de formas farmacéuticas sólidas y semisólidas. Dichos vehículos pueden incluir varios ingredientes diferentes y aditivos además del principio activo, tales como los componentes adicionales que se han de incluir en la formulación por varias razones, por ej., estabilización del principio activo, aglutinantes, etc. bien conocidos por el experto en la materia. Las descripciones de vehículos farmacéuticamente aceptables y factores implicados en su selección, se encuentran en distintas fuentes fácilmente accesibles, tales como, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA (1985).

### 35 **Utilidad**

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula II o un sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para su uso en la producción de un efecto antiproliferativo en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano.

40 También se describe un procedimiento para la producción de un efecto antiproliferativo en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano, que necesita dicho tratamiento, el cual comprende la administración a dicho animal de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha definido anteriormente en la presente invención.

45 Además, otro aspecto de la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de determinados tipos de cáncer, incluido, cáncer de próstata, adenocarcinoma ductal de páncreas, cáncer mama, colon, pulmón, ovario, páncreas, tiroides, neuroblastoma, glioblastoma, meduloblastoma, melanoma, mieloma múltiple o leucemia mielógena aguda (LMA).

50 El tratamiento antiproliferativo definido anteriormente en la presente invención se puede aplicar como única terapia o puede implicar, además de un compuesto de la invención, una o más de otras sustancias y/o tratamientos. Dicho tratamiento se puede conseguir mediante la administración simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento. Los compuestos de esta invención también pueden ser útiles en combinación con agentes y tratamientos antineoplásicos y citotóxicos conocidos, incluida la radiación. Si se formula en una dosis fija, dichos productos de combinación emplean los compuestos de esta invención dentro del intervalo descrito a continuación y el otro agente farmacéuticamente activo en su intervalo de dosis aprobado. Los compuestos de  
55 fórmula II se pueden usar secuencialmente con agentes y tratamientos antineoplásicos o citotóxicos conocidos, incluida la radiación cuando una formulación de combinación es inadecuada.

El término agente “antineoplásico” incluye cualquier agente conocido que es útil para el tratamiento del cáncer, incluyendo los siguientes: 17 $\alpha$ -etinilestradiol, dietilestilbestrol, testosterona, prednisona, fluoximesterona, propionato de dromostanolona, testolactona, acetato de megestrol, metilprednisolona, metil-testosterona, prednisolona, triamcinolona, clorotrianiseno, hidroxiprogesterona, aminoglutetimida, estramustina, acetato de medroxioprogesterona, leuprolida, flutamida, toremifeno, Zoladex; inhibidores de la metaloproteínasa de matriz; inhibidores del VEGF, tales como anticuerpos anti-VEGF (Avastin®) y compuestos molécula pequeña, tales como ZD6474 y SU6668; Vatalanib, Nexavar® (tosilato de sorafenib), Sutent® (malato de sunitinib), CP-547632 y CEP-7055; inhibidores de HER 1 y HER 2, incluyendo anticuerpos anti-HER2 (Herceptin); inhibidores del EGFR, incluyendo gefitinib, erlotinib, ABX-EGF, EMD72000, 11F8 y cetuximab; inhibidores de Eg5, tales como SB-715992, SB-743921 y MKI-833; inhibidores de pan-Her, tales como canertinib, EKB-569, CI-1033, AEE-788, XL-647, Acm 2C4 y GW-572016; inhibidores de la proteína tirosina quinasa, tales como, por ej., Gleevec® (mesilato de imatinib) y Sprycel (dasatinib), Casodex® (bicalutamida), tamoxifeno; inhibidores de la quinasa MEK-1, inhibidores de la quinasa MAPK, inhibidores de la quinasa PI3; inhibidores del PDGF, tales como imatinib; anti-angiogénicos y agentes antivascuales, los cuales, mediante la interrupción del flujo sanguíneo a los tumores sólidos, dan lugar a células cancerosas quiescentes al privarlas de nutrición; castración, que da lugar a carcinomas dependientes de andrógenos no proliferativos; inhibidores de tirosinas quinasa no receptor y tirosinas quinasa receptor; inhibidores de la señalización de la integrina: agentes antitubulina, tales como vinblastina, vincristina, vinorelbina, vinflunina, paclitaxel, docetaxel, 7-O-metilmetilpaclitaxel, 4-desacetil-4-metilcarbonato-paclitaxel, 3'-*terc*-butil-3'-N-*terc*-butiloxycarbonil-4-desacetil-3'-difeníl-3'-N-desbenzoil-4-O-metoxycarbonil-paclitaxel, carbonato de metilo C4 de paclitaxel, epotilona A, epotilona B, epotilona C, epotilona D, desoxiepotilona A, desoxiepotilona B, [1S-[1R\*,3R\*(E),7R\*,10S\*,11R\*,12R\*,16S\*]]-7-11-di-hidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-4-aza-17-oxabicyclo [14.1.0]heptadecan-5,9-diona(ixabepilona), [1S-[1R\*,3R\*(E),7R\*,10S\*,11R\*,12R\*,16S\*]]-3-[2-(aminometil)-4-tiazolil]-1-metil-etenil]-7,1,1-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-4-17-dioxabicyclo[14.1.0]-heptadecan-5,9-diona y derivados de los mismos; inhibidores de CDK, inhibidores del ciclo celular antiproliferativo, epidofilotoxina, etopósido, VM-26; enzimas antineoplásicas, por ej., inhibidores de la topoisomerasa I, camptotecina, topotecan, SN-38; procarbazona; mitoxantrona; complejos de coordinación de platino, tales como cisplatino, carboplatino y oxaliplatino; modificadores de la respuesta biológica; inhibidores del crecimiento; agentes terapéuticos antihormonales; leucovorina; tegafur; antimetabolitos, tales como antagonistas de purina, por ej., 6-tioguanina y 6-mercaptopurina; antagonistas de la glutamina, por ej., DON (AT-125; d-oxo-norleucina); inhibidores de la ribonucleótido reductasa; inhibidores de mTOR y factores de crecimiento hematopoyéticos.

Agentes citotóxicos adicionales incluyen ciclosfosfamida, doxorubicina, daunorubicina, mitoxantrona, melfalán, hexametilmelamina, tiotepa, citarabina, idatrexato, trimetrexato, dacarbazina, L-asparaginasa, bicalutamida, leuprolida, derivados de piridobenzoindol, interferones e interleucinas.

En el campo de la oncología médica, es práctica normal usar una combinación de diferentes formas de tratamiento para tratar a cada paciente con cáncer. En oncología médica, el otro componente(s) de dicho tratamiento además del tratamiento antiproliferativo definido antes en la presente invención puede ser cirugía, radioterapia o quimioterapia. Dicha quimioterapia puede abarcar tres categorías principales del agente terapéutico:

- (i) agentes antiangiogénicos que actúan mediante mecanismos diferentes a los definidos anteriormente en la presente invención (por ejemplo, linomida, inhibidores de la función de la integrina  $\alpha\beta 3$ , angiostatina, razoxano);
- (ii) agentes citostáticos, tales como antiestrógenos (por ejemplo, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno, ydroxifeno), progestágenos (por ejemplo, acetato de megestrol), inhibidores de la aromatasa (por ejemplo, anastrozol, letrozol, exemestano), antihormonas, anti-progestágenos, antiandrógenos (por ejemplo, flutamida, nilutamida, bicalutamida, acetato de ciproterona), agonistas y antagonistas de la LHRH (por ejemplo, acetato de goserelina, leuprolida), inhibidores de la 5 $\alpha$ -dihidroreductasa testosterona (por ejemplo, finasteride), inhibidores de la farnesiltransferasa, agentes anti-invasión (por ejemplo, inhibidores de la metaloproteínasa, tales como marimastat e inhibidores de la función del receptor del activador de plasminógeno uroquinasa) e inhibidores de la función del factor de crecimiento (dichos factores de crecimientos incluyen, por ejemplo, EGF, FGF, factor de crecimiento derivado de plaquetas y factor de crecimiento de hepatocitos, dichos inhibidores incluyen anticuerpos anti-factor de crecimiento, anticuerpos anti-receptor del factor de crecimiento, tales como Avastin® (bevacizumab) y Erbitux® (cetuximab); inhibidores de la tirosina quinasa e inhibidores de la serina/treonina quinasa) y
- (iii) fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y combinaciones de los mismos, como se usan en oncología médica, tales como antimetabolitos (por ejemplo, antifolatos, tales como metotrexato, fluoropirimidinas, tales como 5-fluorouracilo, purina y análogos de adenosina, citosina arabinósido); antibióticos intercalantes antitumorales (por ejemplo, antraciclinas, tales como doxorubicina, daunomicina, epirubicina e idarubicina, mitomicina C, dactinomicina, mitramicina); derivados de platino (por ejemplo, cisplatino, carboplatino); agentes alquilantes (por ejemplo, mostaza de nitrógeno, melfalán, clorambucilo, busulfan, ciclofosfamida, ifosfamida, nitrosoureas, tiotepa; agentes antimicóticos (por ejemplo, alcaloides de la vinca, como vincristina, vinorelbina, vinblastina y vinflunina) y taxoides, tales como Taxol® (paclitaxel), Taxotere® (docetaxel) y los nuevos agentes antimicrotúbulos, tales como análogos de la epotilona (ixabepilona), análogos de la discodermolida y análogos de la eleuterobina; inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo, epidofilotoxinas, tales como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán, irinotecán); inhibidores del ciclo celular (por ejemplo, flavopiridoles);

modificadores de la respuesta biológica e inhibidores proteosómicos, tales como Velcade® (bortezomib).

Como se ha señalado antes, los compuestos de fórmula II de la invención son de interés por sus efectos antiproliferativos. Se espera que dichos compuestos de la invención sean útiles en una amplia gama de estados patológicos, incluidos cáncer, psoriasis y artritis reumatoide.

5 Más específicamente, los compuestos de fórmula II son útiles en el tratamiento de diversos tipos de cáncer, entre otros, los siguientes:

- carcinoma, incluido el de próstata, adenocarcinoma ductal de páncreas, mama, colon, pulmón, ovario, páncreas y tiroides;
- tumores del sistema nervioso central y periférico, incluyendo neuroblastoma, glioblastoma y meduloblastoma;
- 10 - tumores hematológicos, tales como leucemia mielógena aguda (LMA) y
- otros tumores, incluyendo melanoma y mieloma múltiple.

Debido al papel fundamental que desempeñan las quinasas en la regulación de la proliferación celular en general, los inhibidores podrían actuar como agentes citostáticos reversibles, que podrían ser útiles en el tratamiento de cualquier proceso patológico que curse con proliferación anormal, por ej., hiperplasia prostática benigna, poliposis adenomatosa familiar, neurofibromatosis, fibrosis pulmonar, artritis, psoriasis, glomerulonefritis, reestenosis subsiguiente a angioplastia o cirugía vascular, formación de cicatrices hipertróficas y enfermedad intestinal inflamatoria.

Los compuestos de fórmula II son especialmente útiles en el tratamiento de tumores que tienen una elevada incidencia de actividad tirosina quinasa, tales como próstata, colon, cerebro, tiroides y pancreático. Además, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de sarcomas y sarcomas pediátricos. Mediante la administración de una composición (o una combinación) de los compuestos de esta invención, se reduce el desarrollo de tumores en un hospedador mamífero.

Los compuestos de fórmula II también pueden ser útiles en el tratamiento de otras neoplasias (tales como leucemia mielógena aguda) que se pueden asociar con las vías de transducción de la señal que actúan a través de quinasas, tales como Flt-3 (tirosina quinasa similar a Fme), quinasas Tie-2, CDK2, VEGFR, FGFR e IGFR.

Las composiciones farmacéuticas de la invención que contienen el principio activo pueden estar en una forma adecuada para su uso oral, por ejemplo, como comprimidos, comprimidos para disolver, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier procedimiento conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes suavizantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y palatables.

Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda, en las que el principio activo se mezcla con un vehículo hidrosoluble, tal como polietilenglicol o un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de soluciones acuosas estériles inyectables. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico.

La preparación inyectable estéril también puede ser también una microemulsión aceite en agua inyectable estéril, en la que el principio activo se disuelve en la fase oleosa. Por ejemplo, el principio activo puede disolverse primero en una mezcla de aceite de soja y lecitina. La solución oleosa se introduce a continuación en una mezcla de agua y glicerol y se procesa para formar una microemulsión.

Las soluciones inyectables o microemulsiones se pueden introducir en un el torrente sanguíneo de un paciente por inyección de bolo local. Alternativamente, puede ser ventajoso administrar la solución o microemulsión de tal forma que se mantenga una concentración circulante constante del presente compuesto. A fin de mantener tal concentración constante, puede usarse un dispositivo de administración intravenoso continua. Un ejemplo de tal dispositivo es la bomba intravenosa Deltec CADD-PLUS™ modelo 5400.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleosa inyectable estéril para administración intramuscular y subcutánea. Esta suspensión se puede formular según la técnica conocida usando aquellos dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión que han sido mencionados anteriormente.

55 Cuando un compuesto de acuerdo con esta invención se administra a un sujeto humano, la dosificación diaria normalmente será determinada por el médico que prescribe variando generalmente la dosificación según la edad,

peso, sexo y respuesta del paciente individual, así como la gravedad de los síntomas del paciente.

Si se formulan como una dosis fija, tales productos de combinación emplean los compuestos de esta invención dentro del intervalo de dosificación descrito anteriormente y el otro agente farmacéuticamente activo o tratamiento dentro de su intervalo de dosificación aprobado. Los compuestos de fórmula I también se pueden administrar secuencialmente con agentes antineoplásicos o citotóxicos cuando una formulación de combinación es inapropiada. La invención no está limitada en la secuencia de administración; los compuestos de fórmula I se pueden administrar ya sea antes o después de la administración del agente(s) antineoplásico o citotóxico conocido.

Los compuestos pueden administrarse en un intervalo de dosificación de aproximadamente 0,05 a 200 mg/kg/día, preferiblemente menos de 100 mg/kg/día, en una sola dosis o en 2 a 4 dosis divididas.

## 10 Ensayos biológicos

### A. Ensayo de quinasa CDK 2/ciclina E

Los ensayos se realizaron en placas de 384 pocillos con fondo en forma de U. El volumen final del ensayo fue 30  $\mu$ l preparado a partir de adiciones de 15  $\mu$ l de enzima y sustratos (sustrato peptídico CDK2E fluoresceinado y ATP) y compuestos de ensayo en tampón de ensayo (HEPES 100 mM pH 7,4,  $MgCl_2$  10 mM, Brij35 al 0,015 % y DTT 4 mM). La reacción se inició mediante la combinación de CDK2E expresada en bacterias con sustratos y compuestos de ensayo. La reacción se incubó a temperatura ambiente durante 60 min. y se terminó por la adición de 30  $\mu$ l de EDTA 35 mM a cada muestra. La mezcla de reacción se analizó en el Caliper LabChip 3000 por separación electroforética del sustrato fluorescente y del producto fosforilado. Los datos de inhibición se calcularon por comparación con las reacciones de control sin enzima para un 100 % de inhibición y reacciones sólo con vehículo para un 0 % de inhibición. La concentración final de los reactivos en los ensayos es ATP, 30  $\mu$ M; péptido FL, 1,5  $\mu$ M; CDK2E, 0,2 nM y DMSO, 1,6 %. Se generaron curvas de dosis respuesta para determinar la concentración requerida para inhibir el 50 % de la actividad quinasa ( $IC_{50}$ ). Los compuestos se disolvieron a 10 mM en dimetilsulfóxido (DMSO) y se evaluaron a once concentraciones, cada una por duplicado. Los valores  $IC_{50}$  se obtuvieron por análisis de regresión no lineal.

### 25 B. FLT3

Los ensayos se realizaron en placas de 384 pocillos con fondo en forma de U. El volumen final del ensayo fue 30  $\mu$ l preparado a partir de adiciones de 15  $\mu$ l de enzima y sustratos (sustrato peptídico FLT3 fluoresceinado y ATP) y compuestos de ensayo en tampón de ensayo (HEPES 100 mM pH 7,4,  $MgCl_2$  10 mM, Brij35 al 0,015 % y DTT 4 mM). La reacción se inició mediante la combinación de FLT3 con sustratos y compuestos de ensayo. La reacción se incubó a temperatura ambiente durante 60 min. y se terminó por la adición de 30  $\mu$ l de EDTA 35 mM a cada muestra. La mezcla de reacción se analizó en el Caliper LabChip 3000 por separación electroforética del sustrato fluorescente y del producto fosforilado. Los datos de inhibición se calcularon por comparación con las reacciones de control sin enzima para un 100 % de inhibición y reacciones sólo con vehículo para un 0 % de inhibición. La concentración final de los reactivos en los ensayos es ATP, 200  $\mu$ M; péptido FL, 1,5  $\mu$ M; FLT3, 4,5 nM y DMSO, 1,6 %. Se generaron curvas de dosis respuesta para determinar la concentración requerida para inhibir el 50 % de la actividad quinasa ( $IC_{50}$ ). Los compuestos se disolvieron a 10 mM en dimetilsulfóxido (DMSO) y se evaluaron a once concentraciones, cada una por duplicado. Los valores  $IC_{50}$  se obtuvieron por análisis de regresión no lineal.

### C. GSK3- $\beta$

Los ensayos se realizaron en placas de 384 pocillos con fondo en forma de U. El volumen final del ensayo fue 30  $\mu$ l preparado a partir de adiciones de 15  $\mu$ l de enzima y sustratos (sustrato peptídico FL-GSK fluoresceinado y ATP) y compuestos de ensayo en tampón de ensayo (HEPES 100 mM pH 7,2,  $MgCl_2$  10 mM, Brij35 al 0,015 %,  $\beta$ -glicerolfosfato 25 mM y DTT 4 mM). La reacción se inició mediante la combinación de GSK3- $\beta$  con sustratos y compuestos de ensayo. La reacción se incubó a temperatura ambiente durante 60 min. y se terminó por la adición de 30  $\mu$ l de EDTA 35 mM a cada muestra. La mezcla de reacción se analizó en el Caliper LabChip 3000 (Caliper, Hopkinton, MA) por separación electroforética del sustrato fluorescente y del producto fosforilado. Los datos de inhibición se calcularon por comparación con las reacciones de control sin enzima para un 100 % de inhibición y reacciones sólo con vehículo para un 0 % de inhibición. La concentración final de los reactivos en los ensayos es ATP, 30  $\mu$ M; sustrato FL-GSK, 1,5  $\mu$ M; His-GSK3B 2,4 nM y DMSO, 1,6 %.

### D. Ensayo del receptor tirosina quinasa del IGF1

Los ensayos se realizaron en placas de 384 pocillos con fondo en forma de U. El volumen final del ensayo fue 30  $\mu$ l preparado a partir de adiciones de 15  $\mu$ l de enzima y sustratos (sustrato peptídico IGF1R fluoresceinado y ATP) y compuestos de ensayo en tampón de ensayo (HEPES 100 mM pH 7,4,  $MnCl_2$  10 mM, Brij35 al 0,015 % y DTT 4 mM). La reacción se inició mediante la combinación de receptor del IGF-1 con sustratos y compuestos de ensayo. La reacción se incubó a temperatura ambiente durante 60 min. y se terminó por la adición de 30  $\mu$ l de EDTA 35 mM a cada muestra. La mezcla de reacción se analizó en el Caliper LabChip 3000 por separación electroforética del sustrato fluorescente y del producto fosforilado. Los datos de inhibición se calcularon por comparación con las reacciones de control sin enzima para un 100 % de inhibición y reacciones sólo con vehículo para un 0 % de

inhibición. La concentración final de los reactivos en los ensayos es ATP, 25  $\mu$ M; péptido FL, 1,5  $\mu$ M; receptor del IFG1 14 nM y DMSO, 1,6 %. Se generaron curvas de dosis respuesta para determinar la concentración requerida para inhibir el 50 % de la actividad quinasa ( $IC_{50}$ ). Los compuestos se disolvieron a 10 mM en dimetilsulfóxido (DMSO) y se evaluaron a once concentraciones, cada una por duplicado. Los valores  $IC_{50}$  se obtuvieron por análisis de regresión no lineal.

5

Los compuestos descritos en la presente invención se probaron en el ensayo anterior. Los resultados obtenidos fueron los siguientes.

TABLA I

IC <sub>50</sub> ( $\mu$ m) quinasa IGF-1R <i>in vitro</i>	
Ejemplo n°	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ m) quinasa IGF-1R
87	0,002
62	0,002
46	0,003
25	0,003
119	0,003
34	0,003
117	0,007
122	0,007
82	0,007
113	0,007
20	0,007
27	0,007
104	0,043
102	0,044
72	0,056
105	0,089
58	0,095
103	0,108

#### 10 E. Ensayo del receptor tirosina quinasa de insulina

Los ensayos se realizaron en placas de 384 pocillos con fondo en forma de U. El volumen final del ensayo fue 30  $\mu$ l preparado a partir de adiciones de 15  $\mu$ l de enzima y sustratos (sustrato peptídico InsR fluoresceinado y ATP) y compuestos de ensayo en tampón de ensayo (HEPES 100 mM pH 7,4, MnCl<sub>2</sub> 10 mM, Brij35 al 0,015 % y DTT 4 mM). La reacción se inició mediante la combinación del receptor de insulina con sustratos y compuestos de ensayo. La reacción se incubó a temperatura ambiente durante 60 min. y se terminó por la adición de 30  $\mu$ l de EDTA 35 mM a cada muestra. La mezcla de reacción se analizó en el Caliper LabChip 3000 por separación electroforética del sustrato fluorescente y del producto fosforilado. Los datos de inhibición se calcularon por comparación con las reacciones de control sin enzima para un 100 % de inhibición y reacciones sólo con vehículo para un 0 % de inhibición. La concentración final de los reactivos en los ensayos es ATP, 25  $\mu$ M; péptido FL, 1,5  $\mu$ M; Receptor de insulina 14 nM y DMSO, 1,6 %. Se generaron curvas de dosis respuesta para determinar la concentración requerida para inhibir el 50 % de la actividad quinasa ( $IC_{50}$ ). Los compuestos se disolvieron a 10 mM en dimetilsulfóxido (DMSO) y se evaluaron a once concentraciones, cada una por duplicado. Los valores  $IC_{50}$  se obtuvieron por análisis de regresión no lineal.

15

20

#### F. JAK2

Los ensayos se realizaron en placas de 384 pocillos con fondo en forma de U. El volumen final del ensayo fue 30  $\mu$ l preparado a partir de adiciones de 15  $\mu$ l de enzima y sustratos (sustrato peptídico FL-JAK2 fluoresceinado y ATP) y compuestos de ensayo en tampón de ensayo (HEPES 100 mM pH 7,2, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, Brij35 al 0,015 %,  $\beta$ -glicerolfosfato 25 mM y DTT 4 mM). La reacción se inició mediante la combinación de JAK2 activado con sustratos y compuestos de ensayo. La reacción se incubó a temperatura ambiente durante 60 min. y se terminó por la adición de 30  $\mu$ l de EDTA 35 mM a cada muestra. La mezcla de reacción se analizó en el Caliper LabChip 3000 (Caliper, Hopkinton, MA) por separación electroforética del sustrato fluorescente y del producto fosforilado. Los datos de

25

30

inhibición se calcularon por comparación con las reacciones de control sin enzima para un 100 % de inhibición y reacciones sólo con vehículo para un 0 % de inhibición. La concentración final de los reactivos en los ensayos es ATP, 30  $\mu$ M; péptido FL-JAK2, 1,5  $\mu$ M; His-CDK5/p25 2,6 nM y DMSO, 1,6 %

#### G. Ensayo de quinasa LCK

5 Los ensayos se realizaron en placas de 384 pocillos con fondo en forma de U. El volumen final del ensayo fue 30  $\mu$ l preparado a partir de adiciones de 15  $\mu$ l de enzima y sustratos (sustrato peptídico LCK fluoresceinado y ATP) y compuestos de ensayo en tampón de ensayo (HEPES 100 mM pH 7,4,  $MnCl_2$  10 mM, Brij35 al 0,015 % y DTT 4 mM). La reacción se inició mediante la combinación de LCK con sustratos y compuestos de ensayo. La reacción se incubó a temperatura ambiente durante 60 min. y se terminó por la adición de 30  $\mu$ l de EDTA 35 mM a cada muestra.

10 La mezcla de reacción se analizó en el Caliper LabChip 3000 por separación electroforética del sustrato fluorescente y del producto fosforilado. Los datos de inhibición se calcularon por comparación con las reacciones de control sin enzima para un 100 % de inhibición y reacciones sólo con vehículo para un 0 % de inhibición. La concentración final de los reactivos en los ensayos es ATP, 3  $\mu$ M; péptido FL, 1,5  $\mu$ M; Lck, 1 nM y DMSO, 1,6 %. Se generaron curvas de dosis respuesta para determinar la concentración requerida para inhibir el 50 % de la actividad quinasa ( $IC_{50}$ ). Los compuestos se disolvieron a 10 mM en dimetilsulfóxido (DMSO) y se evaluaron a once concentraciones, cada una por duplicado. Los valores  $IC_{50}$  se obtuvieron por análisis de regresión no lineal.

#### H. MapKapK2

Los ensayos se realizaron en placas de 384 pocillos con fondo en forma de U. El volumen final del ensayo fue 30  $\mu$ l preparado a partir de adiciones de 15  $\mu$ l de enzima y sustratos (sustrato peptídico MK2 fluoresceinado y ATP) y compuestos de ensayo en tampón de ensayo (HEPES 100 mM pH 7,4,  $MgCl_2$  10 mM, Brij35 al 0,015 % y DTT 4 mM). La reacción se inició mediante la combinación de MapKapK2 con sustratos y compuestos de ensayo. La reacción se incubó a temperatura ambiente durante 60 min. y se terminó por la adición de 30  $\mu$ l de EDTA 35 mM a cada muestra. La mezcla de reacción se analizó en el Caliper LabChip 3000 por separación electroforética del sustrato fluorescente y del producto fosforilado. Los datos de inhibición se calcularon por comparación con las reacciones de control sin enzima para un 100 % de inhibición y reacciones sólo con vehículo para un 0 % de inhibición. La concentración final de los reactivos en los ensayos es ATP, 1  $\mu$ M; péptido FL, 1,5  $\mu$ M; MapKapK2, 0,08 nM, Brij35 al 0,015 % y DMSO, 1,6 %. Se generaron curvas de dosis respuesta para determinar la concentración requerida para inhibir el 50 % de la actividad quinasa ( $IC_{50}$ ). Los compuestos se disolvieron a 10 mM en dimetilsulfóxido (DMSO) y se evaluaron a once concentraciones, cada una por duplicado. Los valores  $IC_{50}$  se obtuvieron por análisis de regresión no lineal.

#### I. Ensayo de quinasa Met

Las reacciones de quinasa consistieron en 0,75 ng de GST-Met expresada en baculovirus, 3  $\mu$ g de poli(Glu/Tyr) (Sigma),  $^{33}P$ - $\gamma$ -ATP 0,12  $\mu$ Ci, ATP 1  $\mu$ M en 30  $\mu$ l de tampón quinasa (TRIS-Cl 20 mM,  $MnCl_2$  5 mM, 0,1 mg/ml de BSA, DTT 0,5 mM). Las reacciones se incubaron durante 1 hora a 30°C y se detuvieron mediante la adición de ácido tricloroacético (TCA) frío a una concentración final de 8 %. Los precipitados TCA se recogieron en placas monofiltro GF/C utilizando una cosechadora universal Filtermate y los filtros se cuantificaron utilizando un contador de centelleo líquido de 96 pocillos TopCount. Se generaron curvas de dosis respuesta para determinar la concentración requerida para inhibir el 50 % de la actividad quinasa ( $IC_{50}$ ). Los compuestos se disolvieron a 10 mM en dimetilsulfóxido (DMSO) y se evaluaron a once concentraciones, cada una por triplicado.

#### J. Ensayo de p38alfa

Los ensayos se realizaron en placas de 384 pocillos con fondo en forma de U. El volumen final del ensayo fue 30  $\mu$ l preparado a partir de adiciones de 15  $\mu$ l de enzima y sustratos (sustrato peptídico P38a fluoresceinado y ATP) y compuestos de ensayo en tampón de ensayo (HEPES 100 mM pH 7,2,  $MgCl_2$  10 mM, Brij35 al 0,015 % y DTT 4 mM). La reacción se inició mediante la combinación de p38 alfa activada con sustratos y compuestos de ensayo. La reacción se incubó a temperatura ambiente durante 60 min. y se terminó por la adición de 30  $\mu$ l de EDTA 35 mM a cada muestra. La mezcla de reacción se analizó en el Caliper LabChip 3000 por separación electroforética del sustrato fluorescente y del producto fosforilado. Los datos de inhibición se calcularon por comparación con las reacciones de control sin enzima para un 100 % de inhibición y reacciones sólo con vehículo para un 0 % de inhibición. La concentración final de los reactivos en los ensayos es ATP, 20  $\mu$ M; péptido FL, 1,5  $\mu$ M; p38alfa, 6 nM, y DMSO, 1,6 %.

#### K. Ensayo p38beta

Los ensayos se realizaron en placas de 384 pocillos con fondo en forma de U. El volumen final del ensayo fue 30  $\mu$ l preparado a partir de adiciones de 15  $\mu$ l de enzima y sustratos (sustrato peptídico P38b fluoresceinado y ATP) y compuestos de ensayo en tampón de ensayo (HEPES 100 mM pH 7,2,  $MgCl_2$  10 mM, Brij35 al 0,015 % y DTT 4 mM). La reacción se inició mediante la combinación de p38 beta activada con sustratos y compuestos de ensayo. La reacción se incubó a temperatura ambiente durante 60 min. y se terminó por la adición de 30  $\mu$ l de EDTA 35 mM a cada muestra. La mezcla de reacción se analizó en el Caliper LabChip 3000 por separación electroforética del sustrato fluorescente y del producto fosforilado. Los datos de inhibición se calcularon por comparación con las

reacciones de control sin enzima para un 100 % de inhibición y reacciones sólo con vehículo para un 0 % de inhibición. La concentración final de los reactivos en los ensayos es ATP, 20  $\mu$ M; péptido FL, 1,5  $\mu$ M; p38beta, 1 nM, y DMSO, 1,6 %.

#### L. Proteína quinasa A

5 Los ensayos se realizaron en placas de 384 pocillos con fondo en forma de U. El volumen final del ensayo fue 30  $\mu$ l preparado a partir de adiciones de 15  $\mu$ l de enzima y sustratos (sustrato peptídico PKA fluoresceinado y ATP) y compuestos de ensayo en tampón de ensayo (HEPES 100 mM pH 7,4, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, Brij35 al 0,015 % y DTT 4 mM). La reacción se inició mediante la combinación de proteína quinasa A con sustratos y compuestos de ensayo. La reacción se incubó a temperatura ambiente durante 60 min. y se terminó por la adición de 30  $\mu$ l de EDTA 35 mM a cada muestra. La mezcla de reacción se analizó en el Caliper LabChip 3000 por separación electroforética del sustrato fluorescente y del producto fosforilado. Los datos de inhibición se calcularon por comparación con las reacciones de control sin enzima para un 100 % de inhibición y reacciones sólo con vehículo para un 0 % de inhibición. La concentración final de los reactivos en los ensayos es ATP, 20  $\mu$ M; péptido FL, 1,5  $\mu$ M; proteína quinasa A 1 nM y DMSO, 1,6 %. Se generaron curvas de dosis respuesta para determinar la concentración requerida para inhibir el 50 % de la actividad quinasa (IC<sub>50</sub>). Los compuestos se disolvieron a 10 mM en dimetilsulfóxido (DMSO) y se evaluaron a once concentraciones, cada una por duplicado. Los valores IC<sub>50</sub> se obtuvieron por análisis de regresión no lineal.

#### M. Proteína quinasa C-alfa

20 Los ensayos se realizaron en placas de 384 pocillos con fondo en forma de U. El volumen final del ensayo fue 30  $\mu$ l preparado a partir de adiciones de 15  $\mu$ l de enzima y sustratos (sustrato peptídico PKCa fluoresceinado y ATP) y compuestos de ensayo en tampón de ensayo (HEPES 100 mM pH 7,4, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, Brij35 al 0,015 % y DTT 4 mM). La reacción se inició mediante la combinación de proteína quinasa C-alfa con lípidos, sustratos y compuestos de ensayo. La reacción se incubó a temperatura ambiente durante 60 min. y se terminó por la adición de 30  $\mu$ l de EDTA 35 mM a cada muestra. La mezcla de reacción se analizó en el Caliper LabChip 3000 por separación electroforética del sustrato fluorescente y del producto fosforilado. Los datos de inhibición se calcularon por comparación con las reacciones de control sin enzima para un 100 % de inhibición y reacciones sólo con vehículo para un 0 % de inhibición. La concentración final de los reactivos en los ensayos es ATP, 1  $\mu$ M; péptido FL, 1,5  $\mu$ M; proteína quinasa C-alfa 1 nM y DMSO, 1,6 %. Se generaron curvas de dosis respuesta para determinar la concentración requerida para inhibir el 50 % de la actividad quinasa (IC<sub>50</sub>). Los compuestos se disolvieron a 10 mM en dimetilsulfóxido (DMSO) y se evaluaron a once concentraciones, cada una por duplicado. Los valores IC<sub>50</sub> se obtuvieron por análisis de regresión no lineal.

#### N. Ensayo de quinasa TrkA

35 Las reacciones de quinasa consistieron en 0,12 ng de His-TrkA expresada en baculovirus, 3  $\mu$ g de poli(Glu/Tyr) (Sigma), 33P- $\gamma$ -ATP 0,24  $\mu$ Ci, ATP 30  $\mu$ M en 30  $\mu$ l de tampón quinasa (MOPS 20 mM, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, EDTA 1 mM, Brij35 al 0,015 %, 0,1 mg/ml de BSA, beta-mercaptoetanol al 0,0025 %). Las reacciones se incubaron durante 1 hora a 30°C y se detuvieron mediante la adición de ácido tricloroacético (TCA) frío a una concentración final de 8 %. Los precipitados TCA se recogieron en placas monofiltro GF/C utilizando una cosechadora universal Filtermate y los filtros se cuantificaron utilizando un contador de centelleo líquido de 96 pocillos TopCount. Se generaron curvas de dosis respuesta para determinar la concentración requerida para inhibir el 50 % de la actividad quinasa (IC<sub>50</sub>). Los compuestos se disolvieron a 10 mM en dimetilsulfóxido (DMSO) y se evaluaron a once concentraciones, cada una por triplicado.

#### O. Ensayo de quinasa TrkB

45 Las reacciones de quinasa consistieron en 0,75 ng de His-TrkB expresada en baculovirus, 3  $\mu$ g de poli(Glu/Tyr) (Sigma), 33P- $\gamma$ -ATP 0,24  $\mu$ Ci, ATP 30  $\mu$ M en 30  $\mu$ l de tampón quinasa (MOPS 20 mM, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, EDTA 1 mM, Brij35 al 0,015 %, 0,1 mg/ml de BSA, beta-mercaptoetanol al 0,0025 %). Las reacciones se incubaron durante 1 hora a 30°C y se detuvieron mediante la adición de ácido tricloroacético (TCA) frío a una concentración final de 8 %. Los precipitados TCA se recogieron en placas monofiltro GF/C utilizando una cosechadora universal Filtermate y los filtros se cuantificaron utilizando un contador de centelleo líquido de 96 pocillos TopCount. Se generaron curvas de dosis respuesta para determinar la concentración requerida para inhibir el 50 % de la actividad quinasa (IC<sub>50</sub>). Los compuestos se disolvieron a 10 mM en dimetilsulfóxido (DMSO) y se evaluaron a once concentraciones, cada una por triplicado.

#### P. Modelo de tumor IGF-1R Sal

55 Un adenocarcinoma de glándula salival que se desarrolló espontáneamente en un ratón transgénico (MCI-19) se extirpó y se cortó en fragmentos de aproximadamente 20 mg. Se implantaron fragmentos de tumor sc en la región torácica ventral de un grupo de ratones hembra BALB/c nu/un atímicos (Harley Sprague-Dawley, Indianápolis, IN), con un trocar de calibre 13. Una vez establecida, la línea de tumor derivada de glándula salival se designó IGF1R-Sal y se propagó como un xenoinjerto de tumor en ratones desnudos. Los tumores se pasaron cada 2 semanas, momento en el que el tumor alcanzó 500 a 1.000 mm<sup>3</sup> de tamaño. Para los estudios de tratamiento, los tumores



5 IGF1R-Sal portados por los ratones desnudos de aproximadamente 100 mm<sup>3</sup> de tamaño se clasificaron en grupos de cinco para el tratamiento con vehículo (80 % de polietilenglicol 400 en agua) solo o con el artículo de ensayo. Los compuestos se administraron siguiendo un esquema bid (dosis orales con 8 horas de diferencia) o en un esquema oral una vez al día (qd) durante 4 días consecutivos. Los tumores se midieron al principio y al final del tratamiento. La actividad se midió como % de inhibición del crecimiento del tumor ( % TGI). El % de TGI se determinó usando la siguiente fórmula  $(C_t - T_t)/(C_t - C_o)$  donde  $C_t$  se define como la mediana del tamaño tumoral del grupo de control al final del tratamiento,  $C_o$  se define como la mediana del tamaño tumoral del grupo control al inicio del tratamiento y  $T_t$  se define como la mediana del tamaño tumoral del grupo tratado al final del tratamiento.

10 Los compuestos descritos en la presente invención se probaron en el ensayo anterior. Los resultados obtenidos fueron los siguientes. El % de TGI se determinó usando la siguiente fórmula  $(C_t - T_t)/(C_t - C_o)$  donde  $C_t$  se define como la mediana del tamaño tumoral del grupo de control al final del tratamiento,  $C_o$  se define como la mediana del tamaño tumoral del grupo control al inicio del tratamiento y  $T_t$  se define como la mediana del tamaño tumoral del grupo tratado al final del tratamiento.

15 Los compuestos descritos en la presente invención se probaron en el ensayo anterior. Los resultados obtenidos fueron los siguientes.

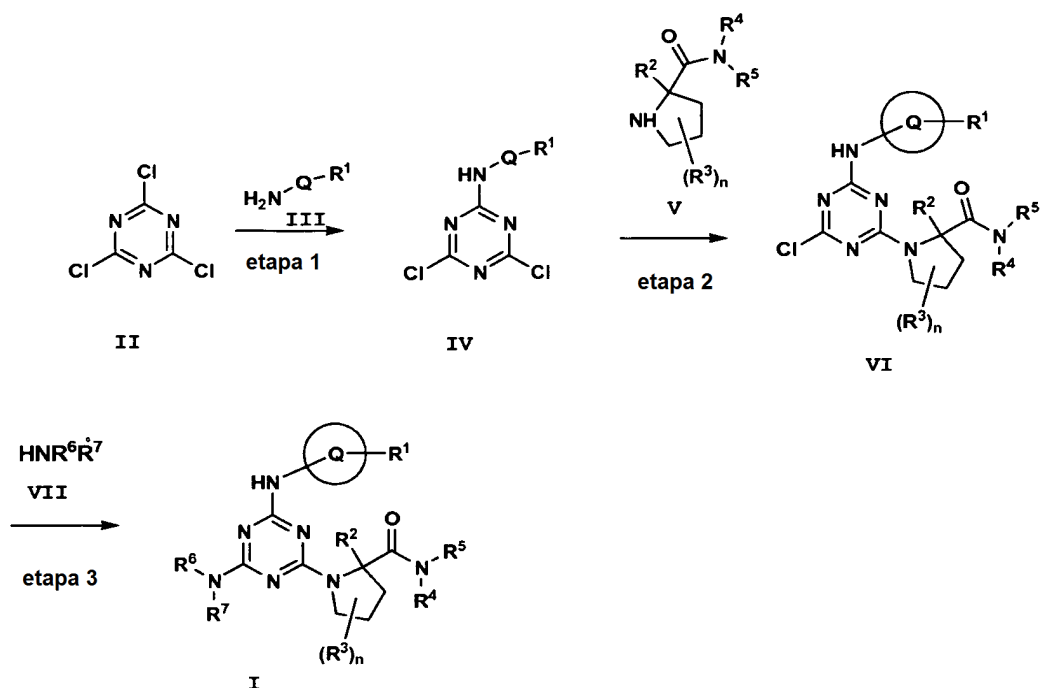
TABLA II

Eficacia <i>in vivo</i> en el modelo tumor IGF-1R Sal (qd x 4 días)			
Ejemplo N°	% TGI (3,13 mpk)	% TGI (6,25 mpk)	% TGI (50 mpK)
18	96		
65	80		
85		49	
68		7	
83			27
84			25

#### **Procedimientos de preparación**

20 En general, los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse de acuerdo con los siguientes Esquemas y el conocimiento general de un experto en la técnica. Los tautómeros y solvatos (por ejemplo, hidratos) de los compuestos de Fórmula (I) están también dentro del alcance de la invención. En general, en la técnica se conocen procedimientos de solvatación. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención pueden estar en forma libre o de hidrato, y pueden obtenerse mediante los procedimientos ilustrados en los siguientes Esquemas, en los que las variables son tales que coinciden los significados con respecto a la fórmula II.

Esquema 18

**Etapa 1**

El compuesto **IV** se produce tratando el compuesto **II** con un compuesto amino apropiadamente sustituido **III** en presencia de una base, tal como, por ejemplo, diisoproiletilamina en un disolvente, tal como THF.

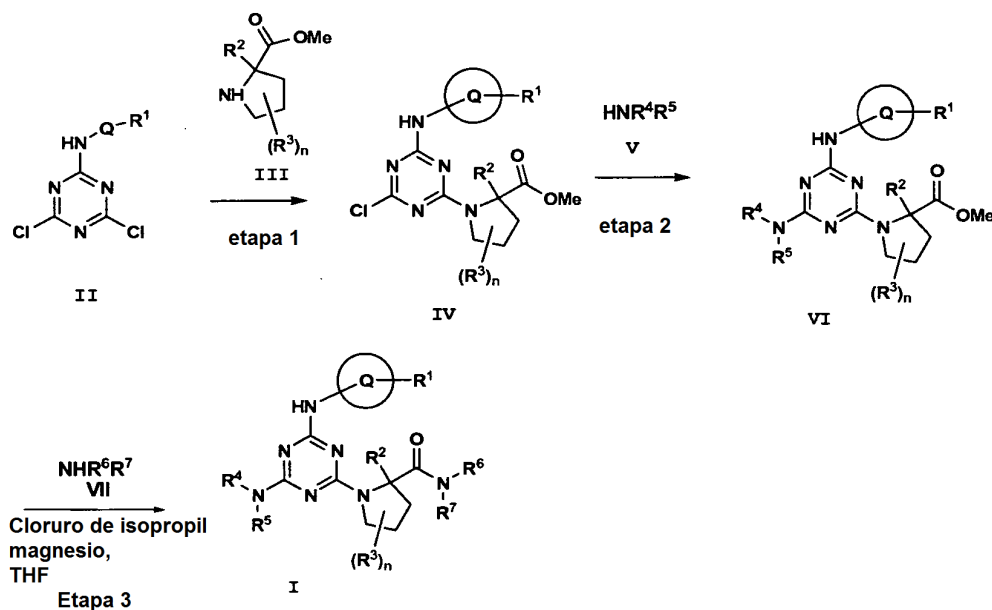
5 **Etapa 2**

El compuesto **VI** se obtiene tratando el compuesto **IV** con una prolina apropiadamente funcionalizada **V** en presencia de una base, tal como, por ejemplo, diisoproiletilamina en un disolvente orgánico, tal como THF o metanol a temperatura ambiente. Como alternativa, también pueden usarse procedimientos catalizados por metales de transición para la introducción del compuesto amino **V**.

10 **Etapa 3**

El compuesto **I** puede obtenerse tratando **VI** con una amina apropiada **VII** en presencia de una base, tal como, por ejemplo, diisoproiletilamina en un disolvente orgánico, tal como, THF o metanol. Como alternativa, también pueden usarse procedimientos catalizados por metales de transición para la introducción del compuesto amino **VII**.

Esquema 19

**Etapa 1**

5 El compuesto **IV** se obtiene tratando el compuesto **II** con una prolina apropiadamente funcionalizada **III** en presencia de una base, tal como, por ejemplo, diisoproiletilamina en un disolvente orgánico, tal como THF o metanol a temperatura ambiente. Como alternativa, pueden usarse procedimientos catalizados por metales de transición para la introducción del compuesto amino **V**.

**Etapa 2**

10 El compuesto **VI** puede obtenerse tratando **IV** con una amina apropiada **V** en presencia de una base, tal como, por ejemplo, diisoproiletilamina en un disolvente orgánico, tal como, THF o metanol. Como alternativa, pueden usarse procedimientos catalizados por metales de transición para la introducción del compuesto amino **V**.

**Etapa 3**

15 El compuesto **I** puede obtenerse tratando **VI** con sales de metales alcalinos de un arilo o heteroarilo amina **VII**, que pueden generarse con metales alquilo, tales como, por ejemplo, metilo o cloruro de isopropil magnesio. Como alternativa, el Compuesto **I** puede obtenerse mediante el acoplamiento del ácido de **VI** correspondiente con una amina **VII** usando reactivos que forman enlaces amida, tales como, por ejemplo, hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidino fosfonio y una base, tal como, por ejemplo, diisoproiletilamina en un disolvente tal como, por ejemplo, dimetilformamida.

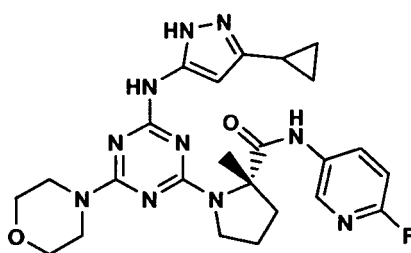
**Condiciones de HPLC para los ejemplos:**

Tiempos de retención de HPLC analítica de fase inversa obtenidos siguiendo los procedimientos al realizar la detección UV a 220 nm:

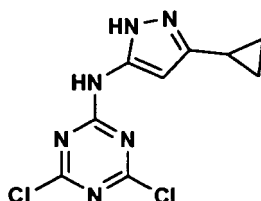
- 5 a: Phenomenex-Luna 4,6 x 50 mm S10, 2 min de gradiente, 4 ml/min. Disolvente A (MeOH al 10 %-H<sub>2</sub>O al 90 %-TFA al 0,1 %); Disolvente B (MeOH al 90 %-H<sub>2</sub>O al 10 %-TFA al 0,1 %)
- b: Phenomenex-Luna 4,6 x 150 mm, 20 min de gradiente, 1,5 ml/min. Disolvente A (MeOH al 10 %-H<sub>2</sub>O al 90 %-TFA al 0,1 %); Disolvente B (MeOH al 90 %-H<sub>2</sub>O al 10 %-TFA al 0,1 %)
- 10 c: Phenomenex-Luna 4,6 x 50 mm S10, 3 min de gradiente, 4 ml/min. Disolvente A (MeOH al 10 %-H<sub>2</sub>O al 90 %-TFA al 0,1 %); Disolvente B (MeOH al 90 %-H<sub>2</sub>O al 10 %-TFA al 0,1 %)
- d: Phenomenex-Luna 4,6 x 150 mm, 15 min de gradiente, 1,5 ml/min. Disolvente A (MeOH al 10 %-H<sub>2</sub>O al 90 %-TFA al 0,1 %); Disolvente B (MeOH al 90 %-H<sub>2</sub>O al 10 %-TFA al 0,1 %)
- e: Phenomenex-Luna 4,6 x 150 mm, 18 min de gradiente, 1,5 ml/min. Disolvente A (MeOH al 10 %-H<sub>2</sub>O al 90 %-TFA al 0,1 %); Disolvente B (MeOH al 90 %-H<sub>2</sub>O al 10 %-TFA al 0,1 %)
- 15 f: Phenomenex-Luna 4,6 x 50 mm S10, 4 min de gradiente, 4 ml/min. Disolvente A (MeOH al 10 %-H<sub>2</sub>O al 90 %-TFA al 0,1 %); Disolvente B (MeOH al 90 %-H<sub>2</sub>O al 10 %-TFA al 0,1 %)
- g: Waters Xbridge fenilo 4,6 x 150, 25 min de gradiente, 1 ml/min. Disolvente A (Acetonitrilo al 5 %-H<sub>2</sub>O al 95 %-TFA al 0,1 %); Disolvente B (Acetonitrilo al 95 %-H<sub>2</sub>O al 5 %-TFA al 0,1 %); % de B de inicio 10 y % de B Final 50.
- 20 h: Sunfire C18 4,6 x 150, 30 min de gradiente, 1 ml/min. Disolvente A (Acetonitrilo al 5 %-H<sub>2</sub>O al 95 %-TFA al 0,1 %); Disolvente B (Acetonitrilo al 95 %-H<sub>2</sub>O al 5 %-TFA al 0,1 %); % de B de inicio 0 y % de B Final 100.

El análisis por HPLC preparativa de fase inversa (RP) se realizó con un gradiente de elución lineal usando mezclas de H<sub>2</sub>O/MeOH tamponadas con ácido trifluoroacético al 0,1 % y detección a 220 nm o 254 nm en una de las siguientes columnas: Shimadzu S5 ODS-VP 20 x 100 mm (caudal = 9 ml/min), o YMC S10 ODS 50 x 500 mm (caudal = 50 ml/min), o YMC S 10 ODS 30 x 500 mm (caudal = 20 ml/min).

- 25 Todos los productos finales se caracterizaron por RMN <sup>1</sup>H, espectrometría de masas de ionización por electronebulización (EM IEN) o espectrometría de masas por ionización a presión atmosférica (EM IPA). Los espectros de RMN <sup>1</sup>H se obtuvieron en un instrumento Bruker a 500, 400 ó 300 MHz. Los espectros de RMN <sup>13</sup>C se registraron a 100 ó 125 MHz. Las intensidades de campo se expresan en unidades de δ (partes por millón, ppm) con respecto a los picos de disolvente, y las multiplicidades de los picos se denominan como se indica a continuación: s, singlete; d, doblete; dd, doblete de dobletes; dm, doblete de multipletes; t, triplete; c, cuadruplete; s a, singlete ancho; m, multiplete.
- 30

**Ejemplo 1****(S)-1-(4-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)-2-metilpirrolidin-2-carboxamida**

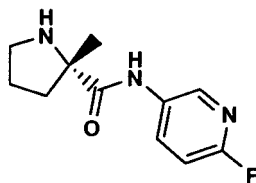
35

**1A. 4,6-Dicloro-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-1,3,5-triazin-2-amina**

- 40 A una solución de cloruro cianúrico (5 g, 27,1 mmol) en THF (40 ml) se le añadieron diisopropiletilamina (7,1 ml, 40,6 mmol) y 3-ciclopropil-1H-pirazol-5-amina (4,0 g, 32,5 mmol) en alcohol isopropílico (40 ml) a 0 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución de reacción en bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación. Una pequeña cantidad se purificó por Biotage (EtOAc al 0-50

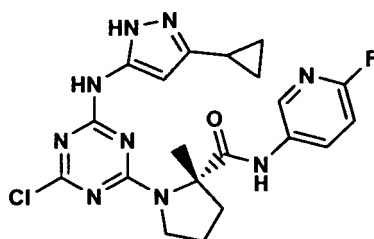
%/Hexano, 1 l). RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 400 MHz) δ 11,33 (s, NH), 6,19 (s, 1 H), 3,83 (s a, NH), 1,88-1,95 (m, 1 H), 0,93-0,96 (m, 2H), 0,68-0,70 (m, 2H). CL/EM [M+H]<sup>+</sup>: 271/273; Tiempo de ret. (Procedimiento F): 3,00 min.

**1B. (S)-N-(6-Fluoropiridin-3-il)-2-metilpirrolidin-2-carboxamida**



- 5 A una solución agitada de ácido (S)-1-(terc-butoxicarbonil)-2-metilpirrolidin-2-carboxílico (1,0 g, 4,37 mmol) y 6-fluoropiridin-3-amina (1,47 g, 13,1 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0,65 mg, 4,81 mmol) y *N*-(3-dimetilamino-propil)-*N*-etil-carbodiimida (2,5 g, 13,1 mmol) en *N*-metil pirrolidiona (10 ml) se le añadió diisopropiletilamina (3,8 ml, 21,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 12 h y el disolvente se evaporó a sequedad. El residuo se separó por HPLC preparativa. El producto en bruto se disolvió en metanol y se añadió HCl 4 N en dioxano (4 ml).  
10 La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y el producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL/EM [M+H]<sup>+</sup>: 224; Tiempo de ret. (Procedimiento F): 0,78 min.

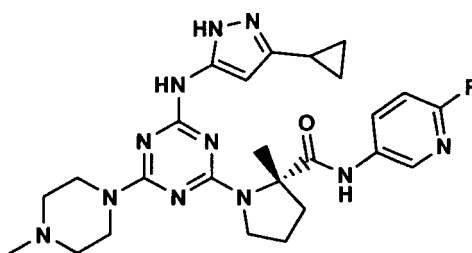
**1C. (S)-1-(4-Cloro-6-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)-2-metilpirrolidin-2-carboxamida**



- 15 Se añadió diisopropiletilamina (0,77 ml, 4,42 mmol) a una mezcla de 4,6-dicloro-*N*-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-1,3,5-triazin-2-amina (800 mg, 2,95 mmol) y (S)-*N*-(6-fluoropiridin-3-il)-2-metilpirrolidin-2-carboxamida (625 mg, 2,8 mmol) en THF (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y el producto se separó por HPLC preparativa. La retirada de los disolventes proporcionó **1C** (860 mg, 64 %) en forma de una sal TFA. CL/EM [M+H]<sup>+</sup>: 458; Tiempo de ret. (Procedimiento F): 2,70 min.  
20 A una solución agitada de **1C** (50 mg, 0,109 mmol) en THF (5 ml) se le añadió morfolina (0,2 ml, exceso). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y el producto se separó por HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y el disolvente se evaporó a sequedad usando un speed vac. La sal TFA del producto se disolvió en metanol y se puso en un cartucho MCX. Después del lavado con metanol, la base libre del producto se liberó usando una solución 2 M de amoniaco. La retirada de los disolventes proporcionó **1** (37,2 mg, 67 %). CL/EM [M+H]<sup>+</sup>: 508; Tiempo de ret. (Procedimiento A): 1,53 min.  
25

**Ejemplo 2**

**(S)-1-(4-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)-2-metilpirrolidin-2-carboxamida**

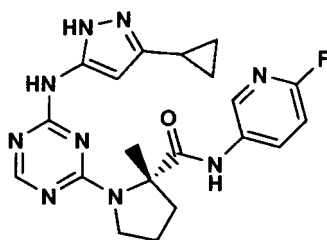


- 30 A una solución agitada de **1C** (50 mg, 0,109 mmol) en THF (5 ml) se le añadió *N*-metil piperazina (0,2 ml, exceso). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y el producto se separó por HPLC

preparativa. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y el disolvente se evaporó a sequedad usando un speed vac. La sal TFA del producto se disolvió en metanol y se puso en un cartucho MCX. Después del lavado con metanol, la base libre del producto se liberó usando una solución 2 M de amoníaco. La retirada de los disolventes proporcionó **2** (36,4 mg, 64 %). CL/EM [M+H]<sup>+</sup>: 522; Tiempo de ret. (Procedimiento F): 2,01 min.

### 5 Ejemplo 3

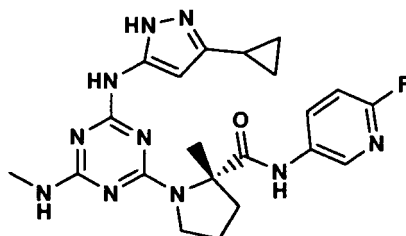
**(S)-1-(4-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)-2-metilpirrolidin-2-carboxamida**



10 A una suspensión agitada de paladio sobre carbono (10 %) (30 mg) en metanol (10 ml) se le añadió (S)-1-(4-cloro-6-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)-2-metilpirrolidin-2-carboxamida **1C** (90 mg, 0,20 mmol) en metanol (10 ml). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno usando un globo de hidrógeno a temperatura ambiente durante dos días. La mezcla se filtró a través de una capa de celite, que después se lavó con metanol. El filtrado se concentró y el residuo se separó por HPLC preparativa. Las fracciones que  
15 contenían el producto se recogieron y el disolvente se evaporó a sequedad usando un speed vac. La sal TFA del producto se disolvió en metanol y se puso en un cartucho MCX. Después del lavado con metanol, la base libre del producto se liberó usando una solución 2 M de amoníaco. La retirada de los disolventes proporcionó **4** (57 mg, 67 %). CL/EM [M+H]<sup>+</sup>: 424; Tiempo de ret. (Procedimiento F): 2,08 min.

### Ejemplo 4

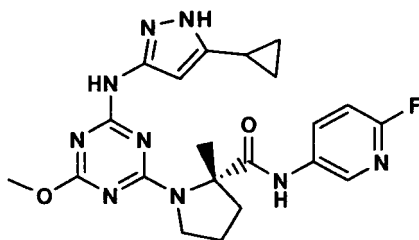
20 **(S)-1-(4-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)-2-metilpirrolidin-2-carboxamida**



25 Una solución de **1C** (50 mg, 0,109 mmol) y metilamina (solución 2 M de THF, 1 ml, exceso) en etanol (2 ml) se calentó a 70 °C durante 10 h y el producto se separó por HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y el disolvente se evaporó a sequedad usando un speed vac. La sal TFA del producto se disolvió en metanol y se puso en un cartucho MCX. Después del lavado con metanol, la base libre del producto se liberó usando una solución 2 M de amoníaco. La retirada de los disolventes proporcionó **4** (21,7 mg, 44 %). CL/EM [M+H]<sup>+</sup>: 453; Tiempo de ret. (Procedimiento F): 2,35 min.

### Ejemplo 5

30 **(S)-1-(4-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)-2-metilpirrolidin-2-carboxamida**

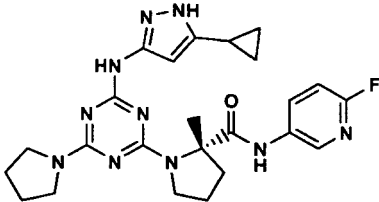
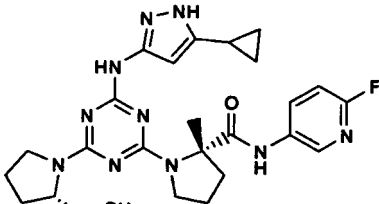


- 5 Se añadió hidruro sódico (300 mg, 12,5 mmol) a MeOH (5 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a TA durante 30 min. Se recogieron 2 ml de la mezcla de reacción y se añadieron a una solución de **1C** (100 mg, 0,219 mmol) en MeOH (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h y se concentró. El residuo se separó por HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y el disolvente se evaporó a sequedad usando un speed vac. La sal TFA del producto se disolvió en metanol y se puso en un cartucho MCX. Después del lavado con metanol, la base libre del producto se liberó usando una solución 2 M de amoníaco. La retirada de los disolventes proporcionó **5** (46 mg, 46 %). CL/EM [M+H]<sup>+</sup>: 454; Tiempo de ret. (Procedimiento F): 2,51 min.

### Ejemplos 6 y 7

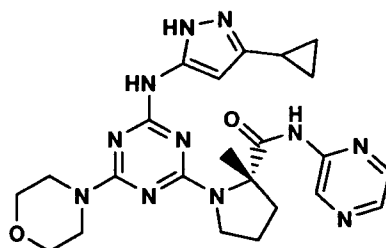
- 10 Los ejemplos **6** y **7** se desvelan en la Tabla 1 y se prepararon usando los procedimientos que se han descrito anteriormente en el Ejemplo 1.

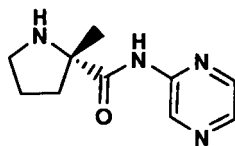
TABLA 1

Ejemplo N°	Compuesto	T. de ret. de CL (min)	[M+H] <sup>+</sup>
6	 <p>(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-(pirrolidin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)-2-metilpirrolidin-2-carboxamida</p>	65879-124	493
7	 <p>(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-((S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)-2-metilpirrolidin-2-carboxamida</p>	2,46 (f)	523

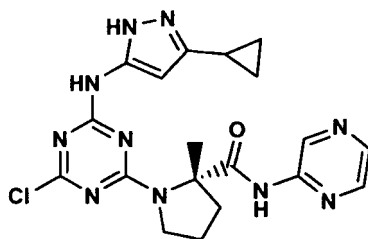
### Ejemplo 8

- 15 **(S)-1-(4-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-il)-2-metil-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida**



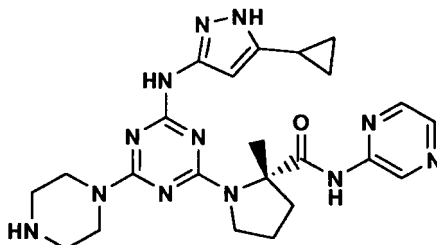
**8A. (S)-2-Metil-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida**

5 A una solución agitada de pirazin-2-amina (1,56 g, 16,44 mmol) en THF (30 ml) se le añadió gota a gota cloruro de isopropil magnesio (7,8 ml, 15,62 mmol) (solución 2,0 M en THF) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a TA durante 30 min. A la mezcla de reacción se le añadió una solución de 2-metil-2-metilpirrolidin-1,2-dicarboxilato de (S)-1-terc-butilo (1,0 g, 4,11 mmol) sólido. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 6 h, se inactivó con MeOH y se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc (120 ml) y se lavó con HCl 1 N para retirar el exceso de pirazin-2-amina, agua, y salmuera, y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El producto en bruto se disolvió en metanol y se añadió HCl 4 N en dioxano (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y el producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**8B. (S)-1-(4-Cloro-6-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-metil-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida**

15 Se añadió diisopropiletilamina (0,77 ml, 4,42 mmol) a una mezcla de 4,6-dicloro-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-1,3,5-triazin-2-amina (800 mg, 2,95 mmol) y (S)-N-(6-fluoropiridin-3-il)-2-metilpirrolidin-2-carboxamida (625 mg, 2,8 mmol) en THF (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y el producto se separó por HPLC preparativa. La retirada de los disolventes proporcionó **8B** (860 mg, 64 %) en forma de una sal TFA. CL/EM [M+H]<sup>+</sup>: 440; Tiempo de ret. (Procedimiento C): 2,33 min.

20 A una solución agitada de **8B** (50 mg, 0,114 mmol) en THF (5 ml) se le añadió morfolina (0,2 ml, exceso). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y el producto se separó por HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y el disolvente se evaporó a sequedad usando un speed vac. La sal TFA del producto se disolvió en metanol y se puso en un cartucho MCX. Después del lavado con metanol, la base libre del producto se liberó usando una solución 2 M de amoniaco. La retirada de los disolventes proporcionó **8** (36 mg, 64 %). CL/EM [M+H]<sup>+</sup>: 492; Tiempo de ret. (Procedimiento F): 2,41 min.

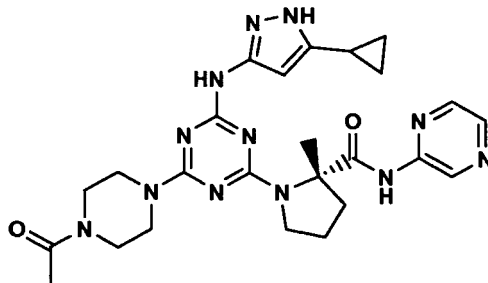
**25 Ejemplo 9****(S)-1-(4-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-(piperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)-2-metil-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida**

30 A una solución agitada de **8B** (50 mg, 0,114 mmol) en THF (5 ml) se le añadió piperazina (0,2 ml, exceso). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y el producto se separó por HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y el disolvente se evaporó a sequedad usando un speed vac. La sal TFA del producto se disolvió en metanol y se puso en un cartucho MCX. Después del lavado con metanol, la base libre del producto se liberó usando una solución 2 M de amoniaco. La retirada de los disolventes proporcionó **9** (34 mg, 61 %). CL/EM [M+H]<sup>+</sup>: 491; Tiempo de ret. (Procedimiento A): 1,32 min.



## Ejemplo 10

(S)-1-(4-(4-Acetilpiperazin-1-il)-6-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-metil-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida



- 5 A una solución agitada de **8B** (50 mg, 0,114 mmol) en THF (5 ml) se le añadió 1-(piperazin-1-il)etanona (0,2 ml, exceso). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y el producto se separó por HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y el disolvente se evaporó a sequedad usando un speed vac. La sal TFA del producto se disolvió en metanol y se puso en un cartucho MCX. Después del lavado con metanol, la base libre del producto se liberó usando una solución 2 M de amoniaco. La retirada de los
- 10 disolventes proporcionó **10** (41 mg, 68 %). CL/EM [M+H]<sup>+</sup>: 533; Tiempo de ret. (Procedimiento A): 1,51 min.

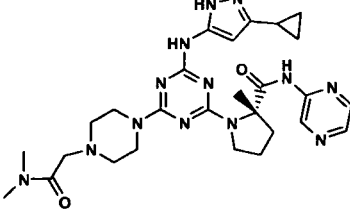
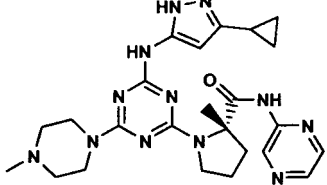
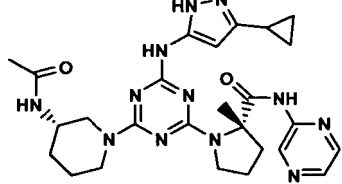
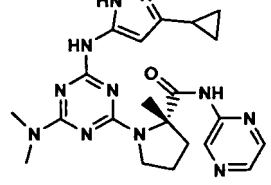
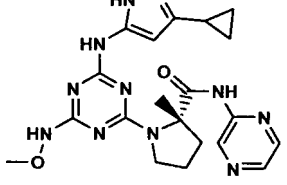
## Ejemplos 11 a 17

Los ejemplos **11** a **17** se desvelan en la Tabla 2 y se prepararon usando los procedimientos que se han descrito anteriormente en los Ejemplos 1 y 2.

TABLA 2

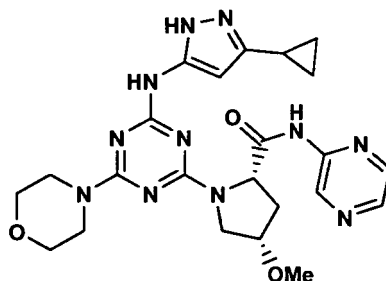
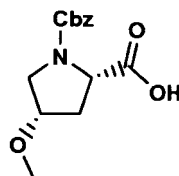
Ejemplo N°	Compuesto	T. de ret. de CL (min)	[M+H] <sup>+</sup>
11	<p>(S)-1-(4-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-6-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)-2-metil-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida</p>	1,54 (a)	569
12	<p>4-(4-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-6-(2-metil-2-(pirazin-2-il)carbamoyl)pirrolidin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)piperazina-1-carboxilato de (S)-metilo</p>	1,64 (a) 14,74 (b)	549

(continuación)

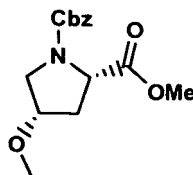
Ejemplo N°	Compuesto	T. de ret. de CL (min)	[M+H] <sup>+</sup>
13	 <p>(S)-1-(4-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-6-(4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)piperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)-2-metil-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida</p>	1,32 (a)	576
14	 <p>(S)-1-(4-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)-2-metil-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida</p>	1,95 (c) 10,57 (d)	505
15	 <p>(S)-1-(4-((S)-3-Acetamidopiperidin-1-il)-6-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-metil-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida</p>	2,27 (c) 13,78 (b)	547
16	 <p>(S)-1-(4-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-6-(dimetilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-metil-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida</p>	1,51 (a) 12,35 (d)	450
17	 <p>(S)-1-(4-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-6-(metoxiamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-metil-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida</p>	2,01 (c)	452

## Ejemplo 18

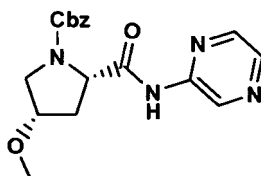
(2S,4S)-1-(4-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-metoxi-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida

5 **18A. Ácido (2S,4S)-1-(benciloxycarbonil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxílico**

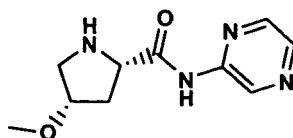
**18A** se preparó a partir de ácido (2S,4S)-1-(benciloxycarbonil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico disponible en el mercado de acuerdo con los procedimientos descritos en J. Med. Chem., 331: 875-885 (1988).

**18B. 2-metil 4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2S,4S)-1-bencilo**

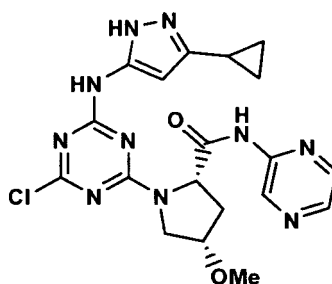
10 A una solución de ácido (2S,4S)-1-(benciloxycarbonil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxílico (3,0 g, 0,01 mol) en metanol (40 ml) y éter dietílico (20 ml) se le añadió gota a gota (trimetilsilil)diazometano (solución 2,0 M en éter dietílico, 6,4 ml, 0,013 mol) en un baño de hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La concentración de la mezcla de reacción dio 2-metil 4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2S,4S)-1-bencilo **18B** (3,2 g, 100 %) en forma de un aceite que se usó en la siguiente etapa sin purificación. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), 400 MHz) δ 7,27-7,36 (m, 5H), 5,04-5,19 (m, 2H), 4,39-4,50 (m, 1H), 3,91-3,94 (m, 1H), 3,53-3,72 (m, 5H), 3,24 (s, 3H), 2,21-2,35 (m, 2H).

**18C. 4-metoxi-2-(pirazin-2-ilcarbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de (2S,4S)-bencilo**

20 A una solución de aminopirazina (535 mg, 5,63 mmol) en THF (15 ml) se le añadió gota a gota cloruro de isopropilmagnesio (solución 2,0 M en THF, 2,7 ml, 5,35 mmol) a 0 °C. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A la suspensión se le añadió una solución de 2-metil 4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2S,4S)-1-bencilo (550 mg, 1,88 mmol) en THF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y se inactivó con metanol (3 ml). El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa, dando 4-metoxi-2-(pirazin-2-ilcarbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de (2S,4S)-bencilo **18C** (570 mg, 85 %) en forma de un aceite. CL/EM [M+H]<sup>+</sup>: 356; Tiempo de ret. (Procedimiento F): 2,32 min.

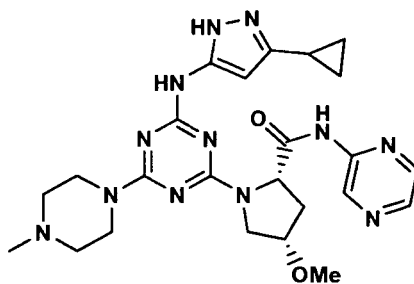
**18D. (2S,4S)-4-Metoxi-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida**

A una solución de 4-metoxi-2-(pirazin-2-ilcarbamoyl)pirrolidin-1-carboxilato de (2S,4S)-bencilo **18C** (550 mg, 1,54 mmol) en metanol (200 ml) se le añadió paladio sobre carbono (10 %, 80 mg) en una atmósfera de nitrógeno. La suspensión se hidrogenó a 379,21 kPa (55 psi) durante una noche. La suspensión resultante se filtró a través de una capa de celite y se lavó con metanol. La concentración del filtrado dio el producto (**18D**) en forma de un aceite (350 mg, 100 %) que se usó sin purificación en la siguiente etapa. CL/EM [M+H]<sup>+</sup>: 223; Tiempo de ret. (Procedimiento F): 0,76 min.

**18E. (2S,4S)-1-(4-Cloro-6-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-4-metoxi-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida**

Se añadió diisopropiletilamina (0,69 ml, 3,97 mmol) a una mezcla de 4,6-dicloro-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-1,3,5-triazin-2-amina **1A** (500 mg, 1,32 mmol) y (2S,4S)-4-metoxi-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida (278 mg, 1,25 mmol) en isopropanol (15 ml) y THF (15 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción bruta se usó en la siguiente etapa sin concentración. CL/EM [M+H]<sup>+</sup>: 457/459; Tiempo de ret. (Procedimiento F): 2,40 min.

Se añadió morfolina (0,2 ml, exceso) a una solución de (2S,4S)-1-(4-cloro-6-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-4-metoxi-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida en bruto **18E** (~150 mg) en metanol. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y el producto se separó por HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y el disolvente se evaporó a sequedad usando un speed vac. La sal TFA del producto se disolvió en metanol y se puso en un cartucho MCX. Después del lavado con metanol, la base libre del producto se liberó usando una solución 2 M de amoníaco. La retirada de los disolventes proporcionó **18** (80 mg, 50 %). CL/EM [M+H]<sup>+</sup>: 508; Tiempo de ret. (Procedimiento F): 2,40 min.

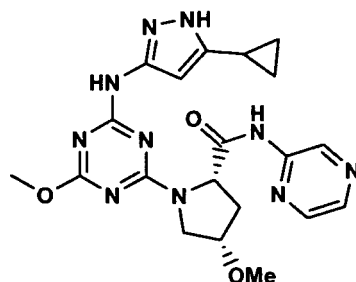
**Ejemplo 19****(2S,4S)-1-(4-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)-4-metoxi-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida**

Se añadió 1-metilpiperazina (0,2 ml, exceso) a una solución de (2S,4S)-1-(4-cloro-6-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-4-metoxi-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida en bruto **18E** (~150 mg) en metanol. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y el producto se separó por HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y el disolvente se evaporó a sequedad usando un speed vac. La sal TFA del producto se disolvió en metanol y se puso en un cartucho MCX. Después del lavado con metanol, la

base libre del producto se liberó usando una solución 2 M de amoníaco. La retirada de los disolventes proporcionó **19** (84 mg, 49 %). CL/EM [M+H]<sup>+</sup>: 521; Tiempo de ret. (Procedimiento F): 1,88 min.

#### Ejemplo 20

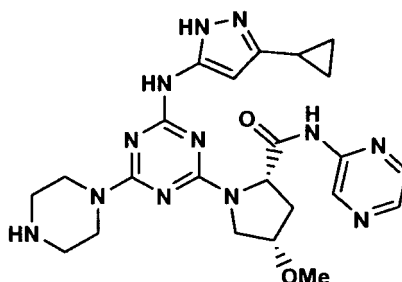
- 5 **(2S,4S)-1-(4-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metoxi-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida**



El compuesto **20** se preparó a partir de **18E** usando el mismo procedimiento que para el compuesto **5**. CL/EM [M+H]<sup>+</sup>: 453; Tiempo de ret. (Procedimiento A): 1,54 min. HPLC Tiempo de ret. (Procedimiento B): 14,05 min.

#### Ejemplo 21

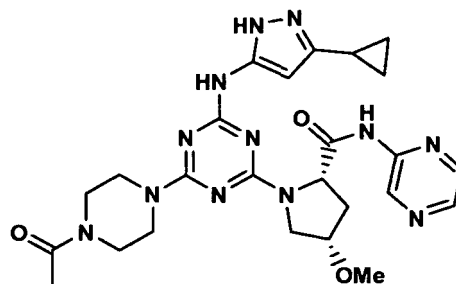
- 10 **(2S,4S)-1-(4-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-6-(piperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)-4-metoxi-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida**



- 15 Se añadió piperazina (0,5 ml, exceso) a una solución de (2S,4S)-1-(4-cloro-6-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-4-metoxi-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida en bruto **18E** (~500 mg, 1,13 mmol) en metanol. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y el producto se separó por HPLC preparativa. Un quinto de la sal TFA del producto se disolvió en metanol y se puso en un cartucho MCX. Después del lavado con metanol, la base libre del producto se liberó usando una solución 2 M de amoníaco. La retirada de los disolventes proporcionó **21** (84 mg, 76 %). CL/EM [M+H]<sup>+</sup>: 507; Tiempo de ret. (Procedimiento F): 2,26 min.

#### Ejemplo 22

- 20 **(2S,4S)-1-(4-(4-Acetilpiperazin-1-il)-6-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-4-metoxi-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida**



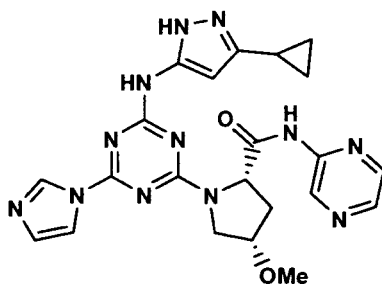
Se añadió trietilamina (150 mg, 1,48 mmol) a una solución de (2S,4S)-1-(4-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-6-(piperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)-4-metoxi-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida (110 mg, 0,22 mmol) y cloruro de

acetilo (18 mg, 0,44 mmol) en MeOH (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 6 h y se concentró. El residuo se separó por HPLC preparativa. Un quinto de la sal TFA del producto se disolvió en metanol y se puso en un cartucho MCX. Después del lavado con metanol, la base libre del producto se liberó usando una solución 2 M de amoníaco. La retirada de los disolventes proporcionó **22** (64 mg, 53 %). CL/EM  $[M+H]^+$ : 549; Tiempo de ret. (Procedimiento F): 2,79 min.

5

**Ejemplo 23**

**(2S,4S)-1-(4-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-6-(1H-imidazol-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)-4-metoxi-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida**



10 Una solución de (2S,4S)-1-(4-cloro-6-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-4-metoxi-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida **18E** (100 mg, 0,22 mmol), imidazol (400 mg, exceso) y base de Hunig (66 mg, 0,66 mmol) en EtOH (5 ml) se calentó a 100 °C durante 5 h y se concentró. El residuo se separó por HPLC preparativa. Un quinto de la sal TFA del producto se disolvió en metanol y se puso en un cartucho MCX. Después del lavado con metanol, la base libre del producto se liberó usando una solución 2 M de amoníaco. La retirada de los disolventes  
15 proporcionó **23** (57 mg, 53 %). CL/EM  $[M+H]^+$ : 489; Tiempo de ret. (Procedimiento F): 2,05 min.

**Ejemplos 24 a 61**

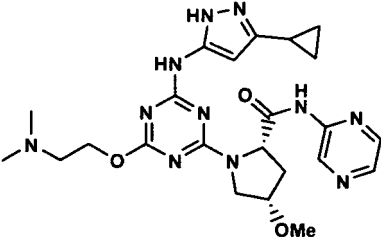
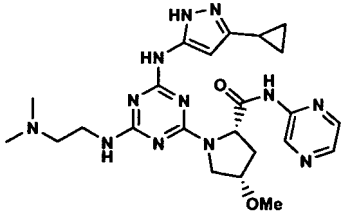
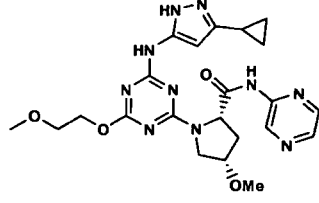
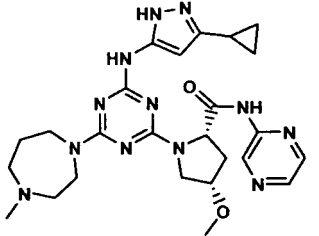
Los ejemplos **24 a 61** se desvelan en la Tabla 3 y se prepararon usando los procedimientos que se han descrito anteriormente en los Ejemplos **18, 20, 22 y 23**.

TABLA 3

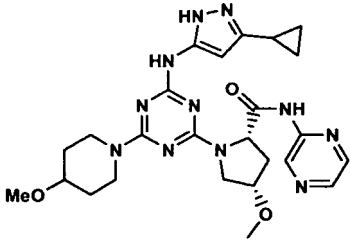
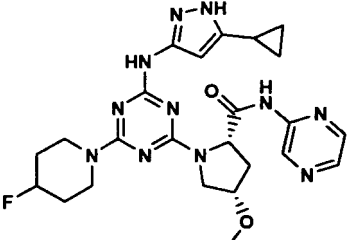
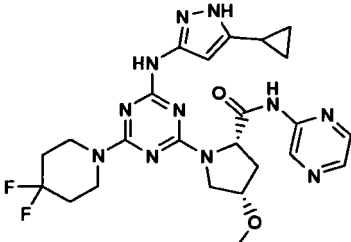
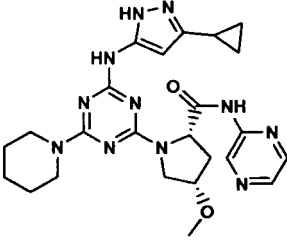
Ejemplo N°	Compuesto	Tiempo de ret. de HPLC (min)	$[M+H]^+$
24	<p>(2S,4S)-1-(4-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-6-(4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)-4-metoxi-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida</p>	1,86	551
25	<p>(2S,4S)-1-(4-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-6-(4-(2-metoxi-etil)piperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)-4-metoxi-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida</p>	1,94 (f)	565

20

(continuación)

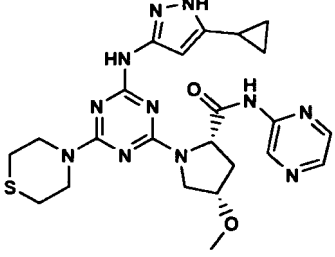
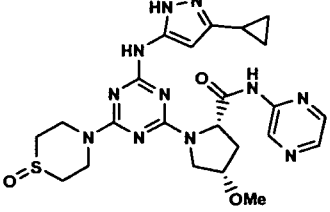
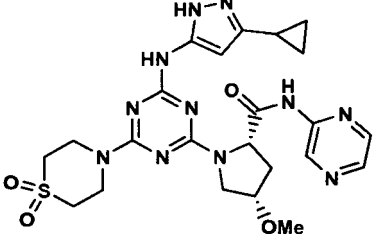
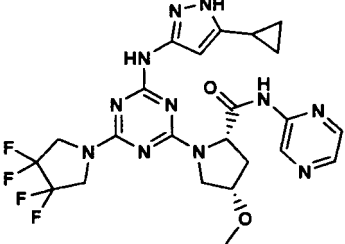
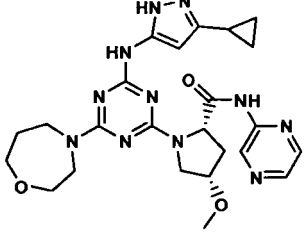
Ejemplo N°	Compuesto	Tiempo de ret. de HPLC (min)	[M+H] <sup>+</sup>
26	 <p>(2S,4S)-1-(4-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-6-(2-(dimetilamino)etoxi)-1,3,5-triazin-2-il)-4-metoxi-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida</p>	1,82 (f)	510
27	 <p>(2S,4S)-1-(4-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-6-(2-(dimetilamino)etilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-4-metoxi-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida</p>	1,75 (f)	509
28	 <p>(2S,4S)-1-(4-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-6-(2-(dimetilamino)etilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-4-metoxi-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida</p>	2,74 (f)	497
29	 <p>(2S,4S)-1-(4-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)-4-metoxi-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida</p>	1,92 (f)	535

(continuación)

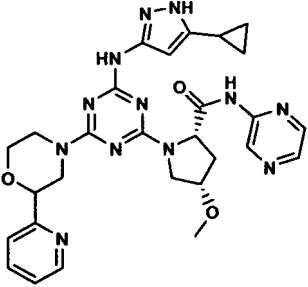
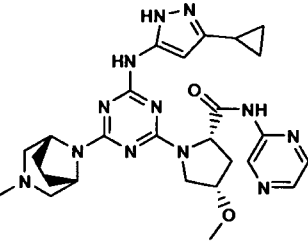
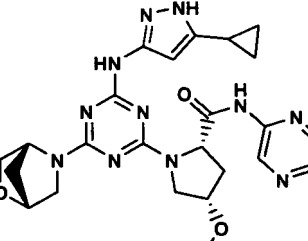
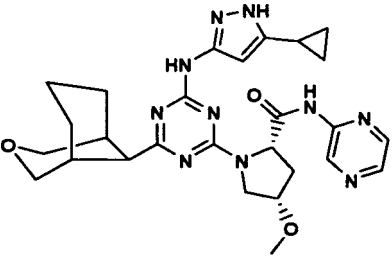
Ejemplo N°	Compuesto	Tiempo de ret. de HPLC (min)	[M+H] <sup>+</sup>
30	 <p data-bbox="336 689 1134 745">(2S,4S)-1-(4-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-6-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)-4-metoxi-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida</p>	2,41 (c) 14,09 (e)	536
31	 <p data-bbox="336 1048 1134 1104">(2S,4S)-1-(4-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-(4-fluoropiperidin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)-4-metoxi-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida</p>	1,64 (a)	524
32	 <p data-bbox="336 1406 1134 1462">(2S,4S)-1-(4-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)-4-metoxi-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida</p>	1,75 (a)	542
33	 <p data-bbox="336 1753 1134 1809">(2S,4S)-1-(4-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-6-(piperidin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)-4-metoxi-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida</p>	2,53 (c) 14,76 (e)	506



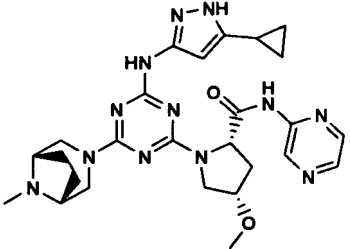
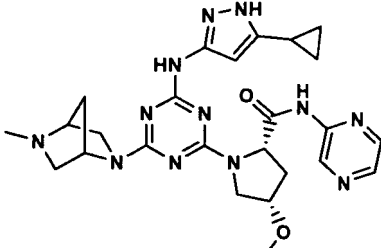
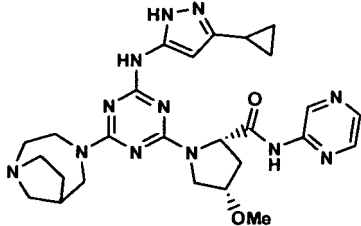
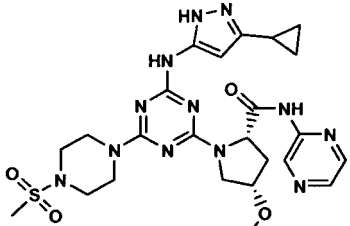
(continuación)

Ejemplo N°	Compuesto	Tiempo de ret. de HPLC (min)	[M+H] <sup>+</sup>
34	 <p data-bbox="320 712 1155 763">(2S,4S)-1-(4-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-tiomorfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-metoxi-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida</p>	1,73 (a)	524
35		2,21 (f)	540
36		2,28 (c)	556
37	 <p data-bbox="320 1592 1155 1644">(2S,4S)-1-(4-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-(3,3,4,4-tetrafluoropirrolidin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)-4-metoxi-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida</p>	1,97 (a)	564
38	 <p data-bbox="320 1942 1155 1993">(2S,4S)-1-(4-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-6-(1,4-oxazepan-4-il)-1,3,5-triazin-2-il)-4-metoxi-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida</p>	2,75 (f)	522

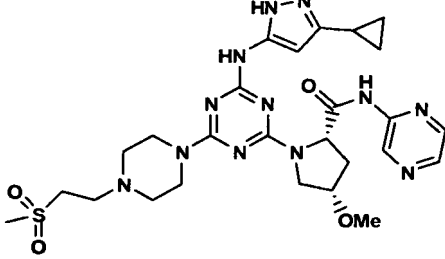
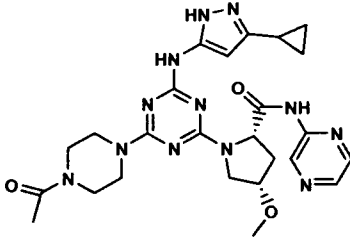
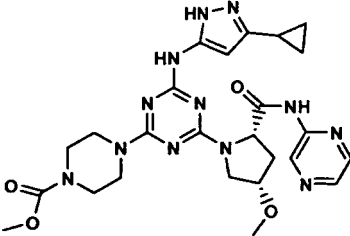
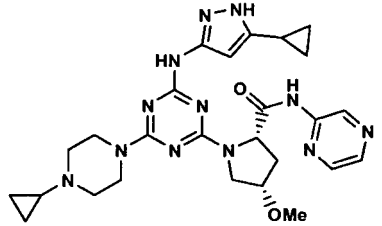
(continuación)

Ejemplo N°	Compuesto	Tiempo de ret. de HPLC (min)	[M+H] <sup>+</sup>
39	 <p data-bbox="331 734 1137 790">(2S,4S)-1-(4-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-(2-(piridin-2-il)morfolino)-1,3,5-triazin-2-il)-4-metoxi-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida</p>	2,31 (f)	520
40	 <p data-bbox="331 1081 1137 1160">(2S,4S)-1-(4-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-6-((1R,5S)-3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-1,3,5-triazin-2-il)-4-metoxi-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida</p>	2,1 (f) 12,79 (b)	547
41	 <p data-bbox="331 1458 1137 1559">(2S,4S)-1-(4-((1R,4R)-2-Oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-6-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-4-metoxi-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida</p>	2,31 (f)	520
42	 <p data-bbox="331 1872 1137 1928">(2S,4S)-1-(4-(3-Oxabicyclo[3,3,1]nonan-9-il)-6-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-4-metoxi-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida</p>	1,68 (a)	548

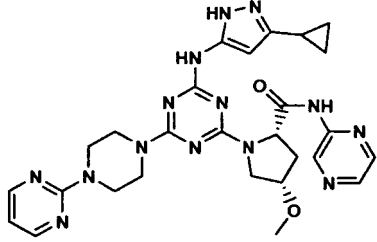
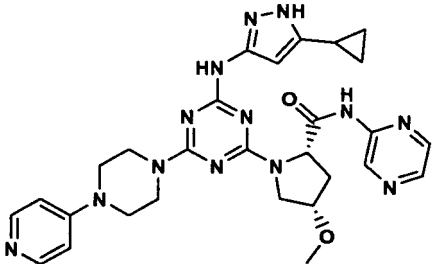
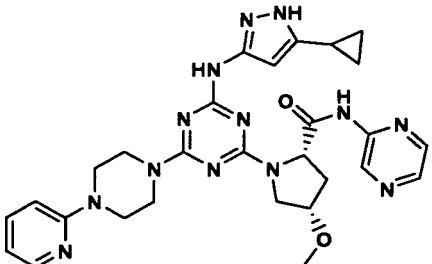
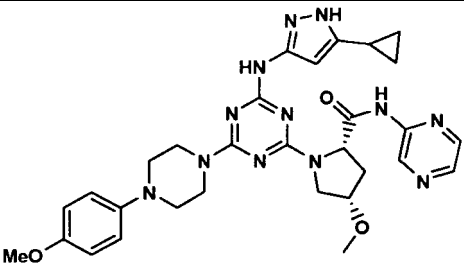
(continuación)

Ejemplo N°	Compuesto	Tiempo de ret. de HPLC (min)	[M+H] <sup>+</sup>
43	 <p data-bbox="316 703 1155 786">(2S,4S)-1-(4-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-((1R,5S)-8-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-1,3,5-triazin-2-il)-4-metoxi-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida</p>	1,33 (a)	547
44	 <p data-bbox="363 1122 1107 1182">(2S,4S)-1-(4-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-(5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-1,3,5-triazin-2-il)-4-metoxi-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida</p>	1,92 (f)	533
45	 <p data-bbox="320 1458 1150 1518">(2S,4S)-1-(4-(1,4-Diazabicyclo[4,2,1]nonan-4-il)-6-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-4-metoxi-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida</p>	1,95 (f)	547
46	 <p data-bbox="320 1809 1150 1870">(2S,4S)-1-(4-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-6-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)-4-metoxi-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida</p>	1,52 (a) 14,29 (b)	585

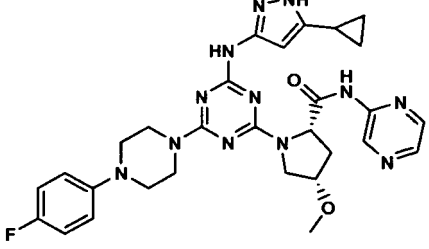
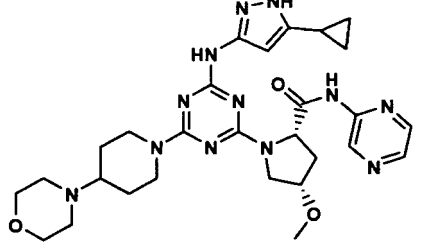
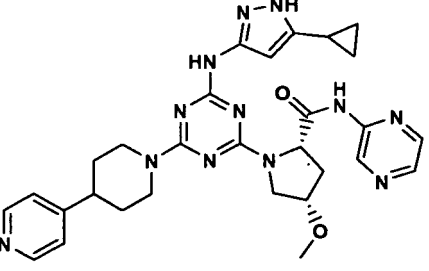
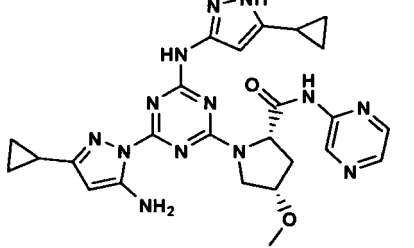
(continuación)

Ejemplo N°	Compuesto	Tiempo de ret. de HPLC (min)	[M+H] <sup>+</sup>
47	 <p data-bbox="359 716 1117 795">(2S,4S)-1-(4-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-6-(4-(2-(metilsulfonil)etil)piperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)-4-metoxi-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida</p>	1,92 (f)	613
48	 <p data-bbox="343 1086 1133 1153">(2S,4S)-1-(4-(4-Acetilpiperazin-1-il)-6-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-4-metoxi-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida</p>	2,40 (f)	549
49	 <p data-bbox="327 1433 1149 1500">4-(4-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-6-((2S,4S)-4-metoxi-2-(pirazin-2-ilcarbamóil)pirrolidin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)piperazina-1-carboxilato de metilo</p>	2,68 (f) 12,90(g)	565
50	 <p data-bbox="319 1769 1157 1836">(2S,4S)-1-(4-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)-4-metoxi-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida</p>	1,30 (a)	547

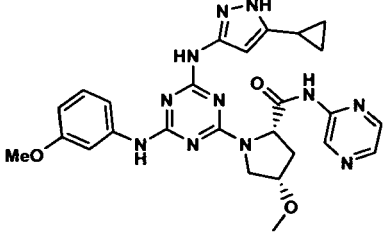
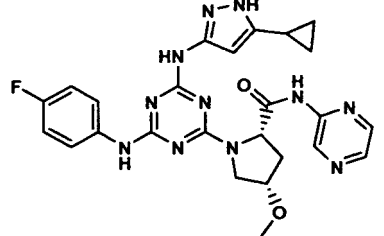
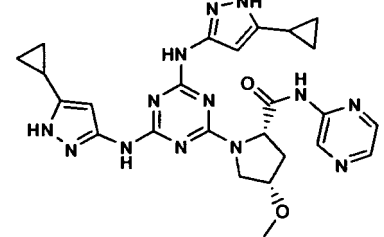
(continuación)

Ejemplo N°	Compuesto	Tiempo de ret. de HPLC (min)	[M+H] <sup>+</sup>
51	 <p data-bbox="320 689 1150 745">(2S,4S)-1-(4-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-6-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)-4-metoxi-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida</p>	1,66 (a) 10,30 (h)	585
52	 <p data-bbox="320 1061 1150 1117">(2S,4S)-1-(4-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-(4-(piridin-4-il)piperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)-4-metoxi-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida</p>	2,16 (f)	584
53	 <p data-bbox="320 1435 1150 1491">(2S,4S)-1-(4-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-(4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)-4-metoxi-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida</p>	2,78 (f)	584
54	 <p data-bbox="320 1809 1150 1865">(2S,4S)-1-(4-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-(4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)-4-metoxi-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida</p>	3,01 (f)	613

(continuación)

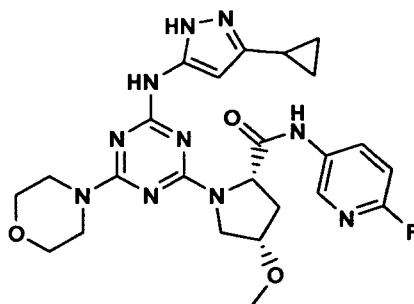
Ejemplo N°	Compuesto	Tiempo de ret. de HPLC (min)	[M+H] <sup>+</sup>
55	 <p data-bbox="323 705 1150 761">(2S,4S)-1-(4-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)-4-metoxi-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida</p>	3,04 (f)	601
56	 <p data-bbox="323 1064 1150 1120">(2S,4S)-1-(4-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-(4-morfolinopiperidin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)-4-metoxi-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida</p>	1,33 (a)	591
57	 <p data-bbox="323 1444 1150 1500">(2S,4S)-1-(4-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-(4-(piridin-4-il)piperidin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)-4-metoxi-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida</p>	1,36 (a)	583
58	 <p data-bbox="323 1803 1150 1859">(2S,4S)-1-(4-(5-Amino-3-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)-6-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-4-metoxi-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida</p>	1,69 (a)	544

(continuación)

Ejemplo N°	Compuesto	Tiempo de ret. de HPLC (min)	[M+H] <sup>+</sup>
59	 <p data-bbox="320 689 1153 745">(2S,4S)-1-(4-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-(3-metoxifenilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-4-metoxi-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida</p>	2,61 (c)	544
60	 <p data-bbox="320 1037 1153 1093">(2S,4S)-1-(4-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-(4-fluorofenilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-4-metoxi-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida</p>	2,79 (f)	532
61	 <p data-bbox="320 1391 1153 1447">(2S,4S)-1-(4,6-Bis(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-4-metoxi-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida</p>	1,77 (a)	544

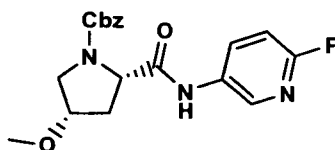
**Ejemplo 62**

**(2S,4S)-1-(4-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida**



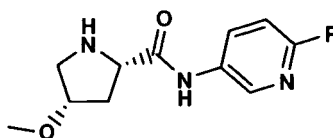
5

**62A. 2-(6-fluoropiridin-3-ilcarbamoil)-4-metoxipirrolidin-1-carboxilato de (2S,4S)-bencilo**



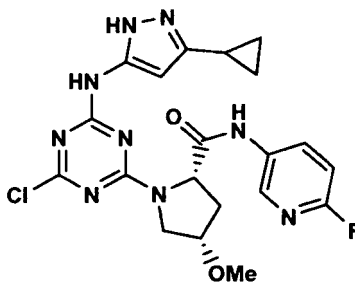
5 A una solución de 6-fluoropiridin-3-amina (500 mg, 4,46 mmol) en THF (15 ml) se le añadió gota a gota cloruro de isopropilmagnesio (solución 2,0 M en THF, 2,12 ml, 4,24 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A la mezcla de reacción se le añadió una solución de 2-metil 4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2S,4S)-1-bencilo **18B** (435 mg, 1,49 mmol) en THF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y se inactivó con metanol (3 ml). El producto en bruto se purificó por HPLC prep., dando 4-metoxi-2-(pirazin-2-ilcarbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de (2S,4S)-bencilo **62A** (424 mg, 80 %) en forma de un aceite. CL/EM [M+H]<sup>+</sup>: 240; Tiempo de ret. (Procedimiento F): 2,43 min.

**62B. (2S,4S)-N-(6-Fluoropiridin-3-il)-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida**



10 A una suspensión agitada de paladio sobre carbono (10 %, 80 mg) en metanol (100 ml) se le añadió una solución de 4-metoxi-2-(pirazin-2-ilcarbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de (2S,4S)-bencilo **62A** (400 mg, 1,12 mmol) en metanol (100 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La suspensión se hidrogenó con una atmósfera de globo de hidrógeno durante una noche. La suspensión resultante se filtró a través de una capa de celite y se lavó con metanol. La concentración del filtrado dio el producto en forma de un aceite (250 mg, 100 %) que se usó sin purificación en la siguiente etapa. CL/EM [M+H]<sup>+</sup>: 240; Tiempo de ret. (Procedimiento F): 0,91 min.

**62C. (2S,4S)-1-(4-Cloro-6-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida**



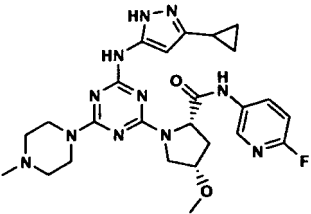
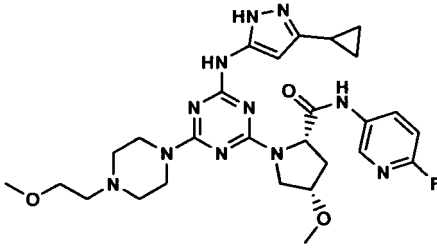
20 Se preparó (2S,4S)-1-(4-cloro-6-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida **62C** usando el procedimiento descrito en **1C**. CL/EM [M+H]<sup>+</sup>: 474/476; Tiempo de ret. (Procedimiento F): 2,55 min. Se añadió morfolina (0,2 ml, exceso) a una solución de **62C** en bruto (150 mg en bruto) en THF. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y el producto se separó por HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y el disolvente se evaporó a sequedad usando un speed vac. La sal TFA del producto se disolvió en metanol y se puso en un cartucho MCX. Después del lavado con metanol, la base libre del producto se liberó usando una solución 2 M de amoniaco. La retirada de los disolventes proporcionó **62**. CL/EM [M+H]<sup>+</sup>: 525; Tiempo de ret. (Procedimiento F): 2,38 min.

**EJEMPLOS 63 Y 64**

30 Los ejemplos **63** y **64** se desvelan en la Tabla 4 y se prepararon usando los procedimientos que se han descrito anteriormente en el Ejemplo **62** partiendo de **62C**.

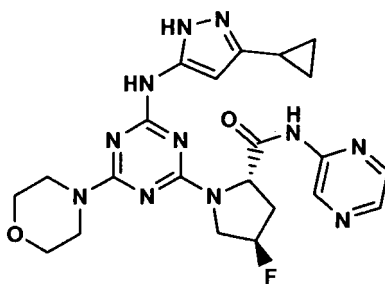


TABLA 4

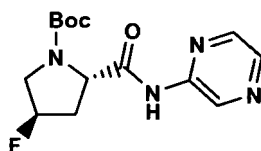
Ejemplo N°	Compuesto	Tiempo de ret. de HPLC (min)	[M+H] <sup>+</sup>
63	 <p>(2S,4S)-1-(4-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida</p>	2,22	538
64	 <p>(2S,4S)-1-(4-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-6-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida</p>	1,96	582

## Ejemplo 65

5 (2S,4R)-1-(4-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-fluoro-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida



## 65A. 4-fluoro-2-(pirazin-2-ilcarbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de (2S,4R)-terc-butilo

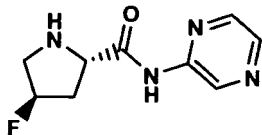


10 A una solución de aminopirazina (3,85 g, 40,5 mmol) en THF (120 ml) se le añadió gota a gota cloruro de isopropilmagnesio (solución 2,0 M en THF, 19 ml, 38 mmol) a 0 °C. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A la suspensión se le añadió una solución de 2-metil 4-fluoropirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2S,4R)-1-terc-butilo disponible en el mercado (3,2 g, 12,9 mmol) en THF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y se inactivó con metanol (3 ml). Después de la concentración al vacío, al residuo se le añadieron acetato de etilo (120 ml) y HCl 1 N (60 ml). Las fases orgánicas se lavaron con HCl 1 N, agua y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtraron. La concentración dio 4-fluoro-2-(pirazin-2-ilcarbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de (2S,4R)-terc-butilo **65A** (4,1 g, 100 %) en forma de una espuma incolora. CL/EM [M+H]<sup>+</sup>: 311; Tiempo

15

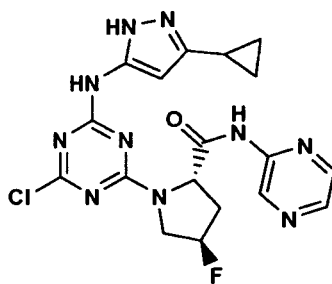
de ret. (Procedimiento F): 1,46 min.

**65B. (2S,4R)-4-Fluoro-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida**



5 A una solución de 4-fluoro-2-(pirazin-2-ilcarbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de (2S,4R)-terc-butilo **65A** (4,1 g, 12,3 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (120 ml) se le añadió TFA (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. Después de la concentración al vacío, el residuo se usó para la siguiente etapa sin purificación. CL/EM [M+H]<sup>+</sup>: 211; Tiempo de ret. (Procedimiento F): 0,30 min.

**65C. (2S,4R)-1-(4-Cloro-6-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-4-fluoro-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida**



10 **65C** se preparó usando el procedimiento descrito en **1C**. CL/EM [M+H]<sup>+</sup>: 445/447; Tiempo de ret. (Procedimiento F): 2,41 min.

**65** se preparó usando el procedimiento descrito en **1**. CL/EM [M+H]<sup>+</sup>: 496; Tiempo de ret. (Procedimiento F): 2,29 min.

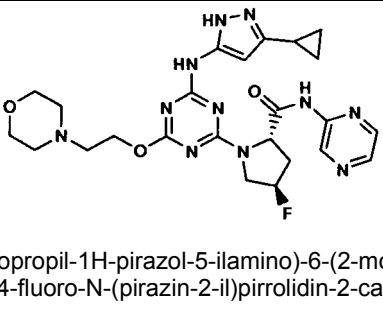
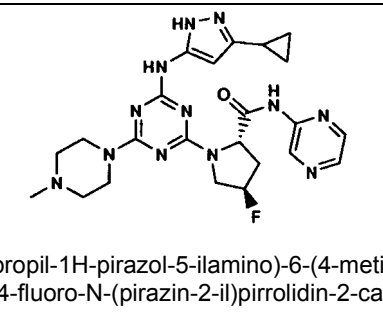
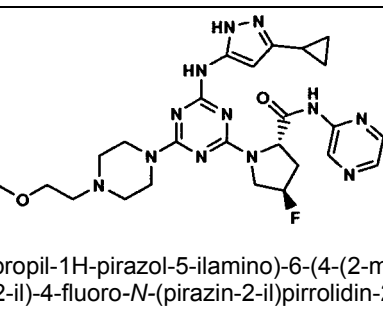
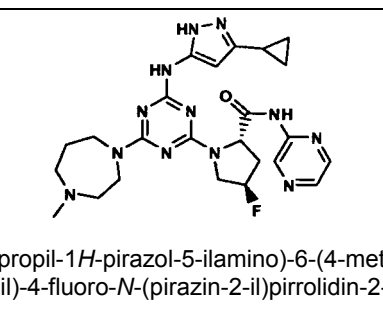
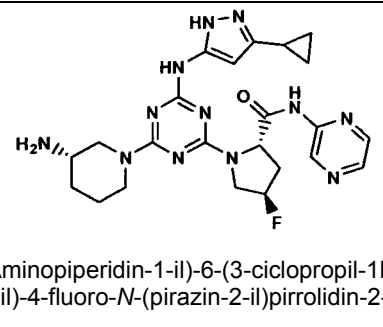
15 **Ejemplos 66 a 78**

Los ejemplos **66** a **78** se desvelan en la Tabla 5 y se prepararon usando los procedimientos que se han descrito anteriormente en el Ejemplo **65**.

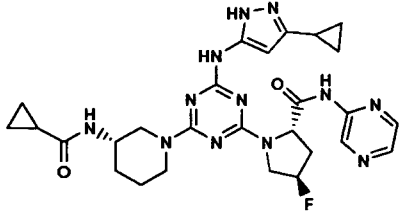
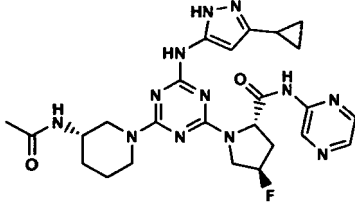
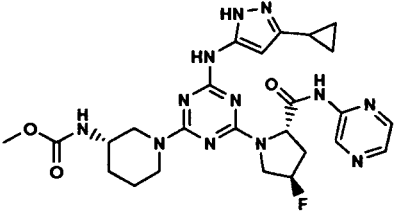
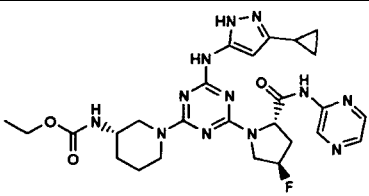
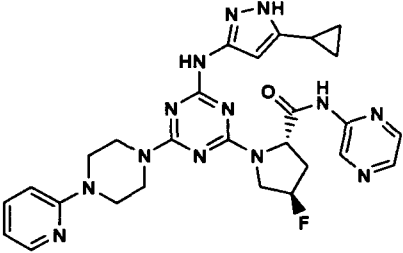
**TABLA 5**

Ejemplo N°	Compuesto	T. de ret. de HPLC (min)	[M+H] <sup>+</sup>
66	<p>(2S,4R)-1-(4-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-6-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-1,3,5-triazin-2-il)-4-fluoro-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida</p>	2,53 (f)	524

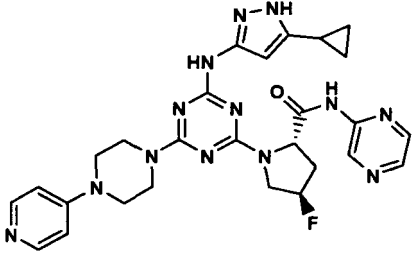
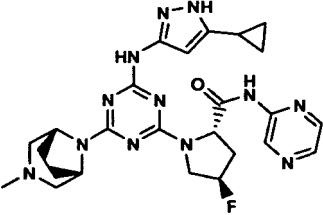
(continuación)

Ejemplo N°	Compuesto	T. de ret. de HPLC (min)	[M+H] <sup>+</sup>
67	 <p>(2S,4R)-1-(4-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-6-(2-morfolinoetoxi)-1,3,5-triazin-2-il)-4-fluoro-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida</p>	2,04 (f)	540
68	 <p>(2S,4R)-1-(4-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)-4-fluoro-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida</p>	1,78 (f)	509
69	 <p>(2S,4R)-1-(4-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-6-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)-4-fluoro-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida</p>	1,89 (f)	553
70	 <p>(2S,4R)-1-(4-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)-4-fluoro-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida</p>	1,74 (f)	523
71	 <p>(2S,4R)-1-(4-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-6-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-4-fluoro-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida</p>	1,82 (f)	509

(continuación)

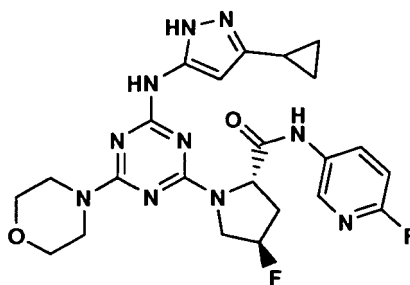
Ejemplo N°	Compuesto	T. de ret. de HPLC (min)	[M+H] <sup>+</sup>
72	 <p>(2S,4R)-1-(4-((S)-3-(Ciclopropanocarboxamido)piperidin-1-il)-6-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-4-fluoro-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida</p>	2,52 (f)	577
73	 <p>(2S,4R)-1-(4-((S)-3-Acetamidopiperidin-1-il)-6-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-4-fluoro-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida</p>	2,29 (f)	551
74	 <p>(S)-1-(4-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-6-((2S,4R)-4-fluoro-2-(pirazin-2-ilcarbamoil)pirrolidin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il) piperidin-3-ilcarbamato de metilo</p>	2,47 (f)	567
75	 <p>(S)-1-(4-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-6-((2S,4R)-4-fluoro-2-(pirazin-2-ilcarbamoil)pirrolidin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il) piperidin-3-ilcarbamato de etilo</p>	2,69 (f)	581
76	 <p>(2S,4R)-1-(4-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-(4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)-4-fluoro-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida</p>	2,09 (f)	572

(continuación)

Ejemplo N°	Compuesto	T. de ret. de HPLC (min)	[M+H] <sup>+</sup>
77	 <p>(2S,4R)-1-(4-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-(4-(piridin-4-il)piperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)-4-fluoro-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida</p>	2,10 (f)	572
78	 <p>(2S,4R)-1-(4-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-((1R,5S)-3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-1,3,5-triazin-2-il)-4-fluoro-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida</p>	2,05 (f)	535

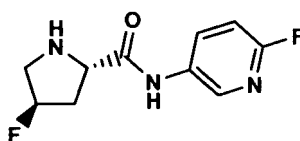
**Ejemplo 79**

**(2S,4R)-1-(4-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-fluoro-N-(6-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida**



5

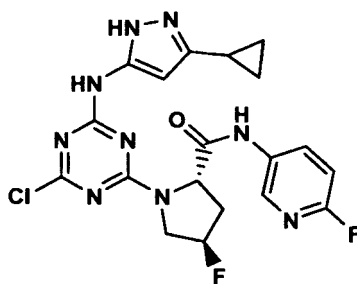
**79A. (2S,4R)-4-Fluoro-N-(6-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida**



(2S,4R)-4-Fluoro-N-(6-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida **79A** se preparó a partir de 2-metil 4-fluoropirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2S,4R)-1-terc-butilo como se ha descrito para **65A** y **65B**. CL/EM [M+H]<sup>+</sup>: 228; Tiempo de ret. (Procedimiento C): 0,57 min.

10

**79B. (2S,4R)-1-(4-Cloro-6-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-4-fluoro-N-(6-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida**

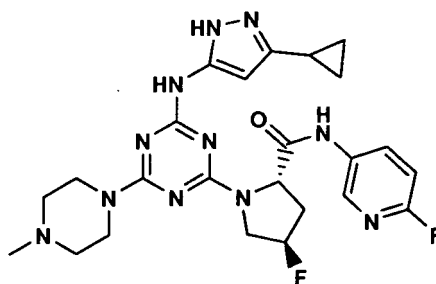


**79B** se preparó a partir de **1A** y **79A** como se ha descrito para **1C**: EM: 462/464(M+H)<sup>+</sup>, HPLC (Procedimiento F) Tiempo de ret.: 2,61 min.

5 El compuesto **79** se preparó a partir de morfolina y **79B** como se ha descrito para 1. CL/EM [M+H]<sup>+</sup>: 513; Tiempo de ret. (Procedimiento F): 2,43 min.

#### Ejemplo 80

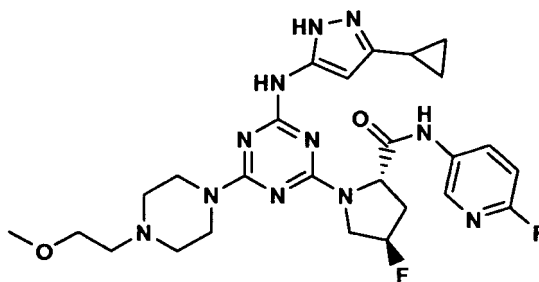
**(2S,4R)-1-(4-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)-4-fluoro-N-(6-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida**



10 El compuesto **80** se preparó a partir de N-Metil piperazina y **79B** como se ha descrito para 1. CL/EM [M+H]<sup>+</sup>: 526; Tiempo de ret. (Procedimiento F): 1,91 min.

#### Ejemplo 81

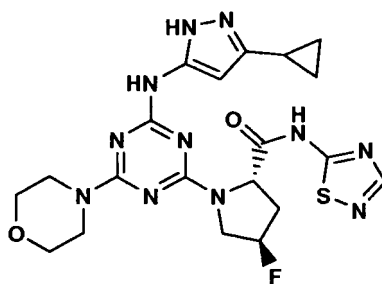
**(2S,4R)-1-(4-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-6-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)-4-fluoro-N-(6-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida**



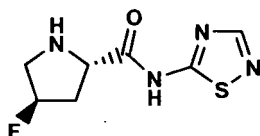
15 El compuesto **81** se preparó a partir de N-metoxietil piperazina y **79B** como se ha descrito para 1. CL/EM [M+H]<sup>+</sup>: 570; Tiempo de ret. (Procedimiento F): 1,98 min.

#### Ejemplo 82

20 **(2S,4R)-1-(4-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-fluoro-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)pirrolidin-2-carboxamida**

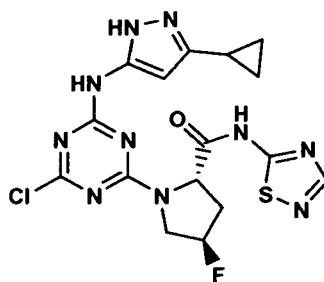


**82A.** (2S,4R)-4-Fluoro-N-(1,2,4-tiazol-5-il)pirrolidin-2-carboxamida



5 Se preparó (2S,4R)-4-Fluoro-N-(1,2,4-tiazol-5-il)pirrolidin-2-carboxamida **82A** a partir de 2-metil 4-fluoropirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2S,4R)-1-terc-butilo como se ha descrito para **65A** y **65B**. CL/EM [M+H]<sup>+</sup>: 217; Tiempo de ret. (Procedimiento F): 0,28 min.

**82B.** (2S,4R)-1-(4-Cloro-6-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-4-fluoro-N-(1,2,4-tiazol-5-il)pirrolidin-2-carboxamida

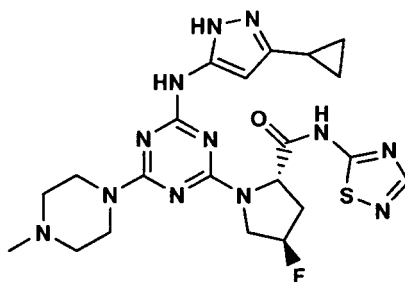


10 **82B** se preparó a partir de **1A** y **83A** como se ha descrito para **1C**. CL/EM [M+H]<sup>+</sup>: 451/453; Tiempo de ret. (Procedimiento F): 2,59 min.

El compuesto **82** se preparó a partir de morfolina y **82B** como se ha descrito para **1**. CL/EM [M+H]<sup>+</sup>: 502; Tiempo de ret. (Procedimiento F): 2,77 min.

### Ejemplo 83

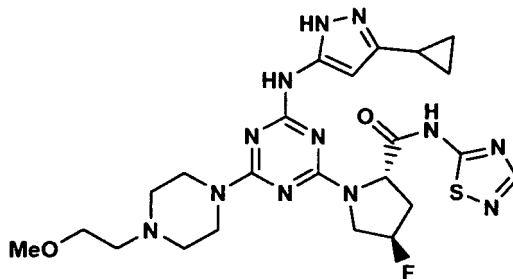
15 **(2S,4R)-1-(4-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)-4-fluoro-N-(1,2,4-tiazol-5-il)pirrolidin-2-carboxamida**



El compuesto **83** se preparó a partir de N-Metil piperazina y **82B** como se ha descrito para **1**. CL/EM [M+H]<sup>+</sup>: 515; Tiempo de ret. (Procedimiento F): 1,91 min.

## Ejemplo 84

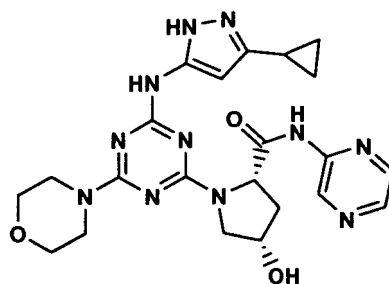
(2S,4R)-1-(4-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-6-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)-4-fluoro-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)pirrolidin-2-carboxamida



- 5 El compuesto **84** se preparó a partir de N-metoxietil piperazina y **82B** como se ha descrito para **1**. CL/EM [M+H]<sup>+</sup>: 559; Tiempo de ret. (Procedimiento F): 2,34 min.

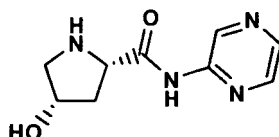
## Ejemplo 85

(2S,4S)-1-(4-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-hidroxi-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida



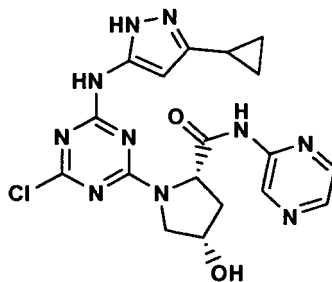
10

**85A.** (2S,4S)-4-Hidroxi-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida



- 15 Se preparó (2S,4S)-4-Hidroxi-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida **85A** a partir de 2-metil 4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2S,4S)-1-terc-butilo como se ha descrito para **65A** y **65B**. CL/EM [M+H]<sup>+</sup>: 209; Tiempo de ret. (Procedimiento F): 0,27 min.

**85B.** (2S,4S)-1-(4-Cloro-6-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-4-hidroxi-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida



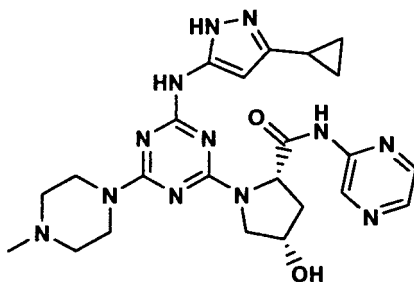


El compuesto **85B** se preparó a partir de **1A** y **85A** como se ha descrito para **1C**. CL/EM [M+H]<sup>+</sup>: 443/445; Tiempo de ret. (Procedimiento F): 2,18 min.

El compuesto **85** se preparó a partir de morfolina y **85B** como se ha descrito para **1**. EM: 494 (M+H)<sup>+</sup>, HPLC (Procedimiento F) Tiempo de ret.: 2,20 min.

#### 5 Ejemplo 86

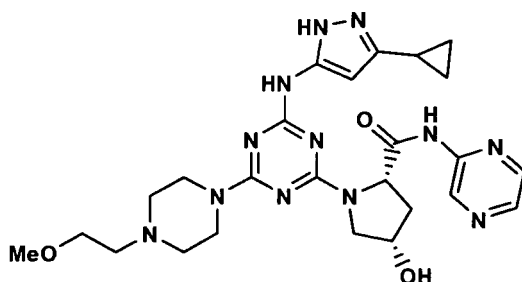
**(2S,4S)-1-(4-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)-4-hidroxi-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida**



10 El compuesto **86** se preparó a partir de 1-metilpiperazina y **85B** como se ha descrito para **1**. CL/EM [M+H]<sup>+</sup>: 507; Tiempo de ret. (Procedimiento F): 1,64 min.

#### Ejemplo 87

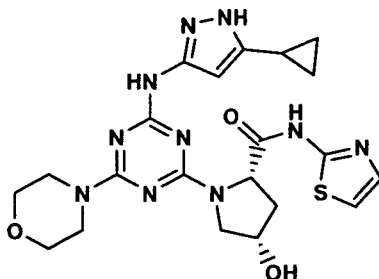
**(2S,4S)-1-(4-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-6-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)-4-hidroxi-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida**



15 El compuesto **87** se preparó a partir de 1-(2-metoxietil)piperazina y **85B** como se ha descrito para **1**. CL/EM [M+H]<sup>+</sup>: 551; Tiempo de ret. (Procedimiento F): 1,73 min.

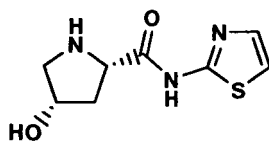
#### Ejemplo 88

**(2S,4S)-1-(4-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-hidroxi-N-(tiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida**



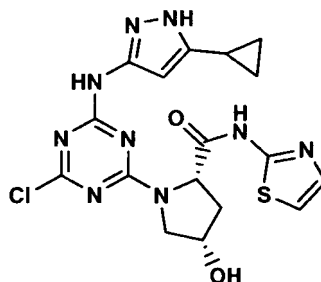
20

**88A. (2S,4S)-4-Hidroxi-N-(tiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida**



Se preparó (2S,4S)-4-Hidroxi-N-(tiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida **88A** a partir de 2-metil 4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2S,4S)-1-terc-butilo y 2-amino tiazol como se ha descrito para **65A** y **65B**. CL/EM [M+H]<sup>+</sup>: 214; Tiempo de ret. (Procedimiento F): 0,35 min.

- 5 **88B**. (2S,4S)-1-(4-Cloro-6-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-4-hidroxi-N-(tiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida



**88B** se preparó a partir de **1A** y **88A** como se ha descrito para 1C. CL/EM [M+H]<sup>+</sup>: 448/450; Tiempo de ret. (Procedimiento F): 2,34 min.

- 10 El compuesto **88** se preparó a partir de morfolina y **88B** como se ha descrito para 1. CL/EM [M+H]<sup>+</sup>: 499; Tiempo de ret. (Procedimiento F): 2,36 min.

#### Ejemplos 89 a 95

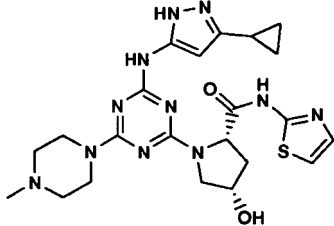
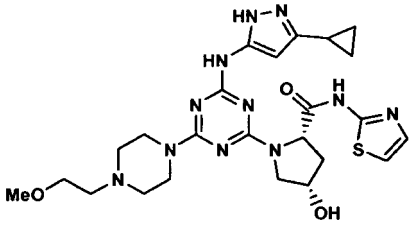
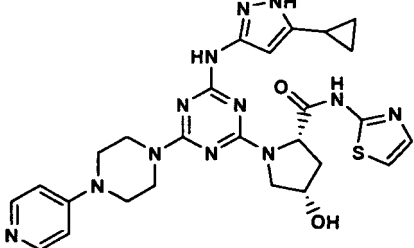
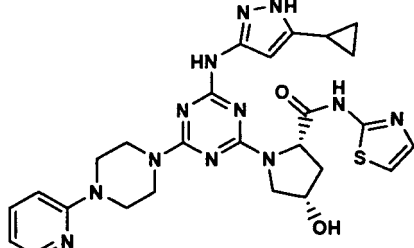
Los ejemplos **89** a **95** se desvelan en la Tabla 6 y se prepararon usando procedimientos que se han descrito anteriormente en el Ejemplo **88**.

15

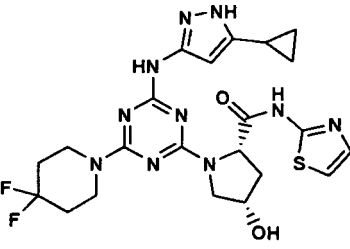
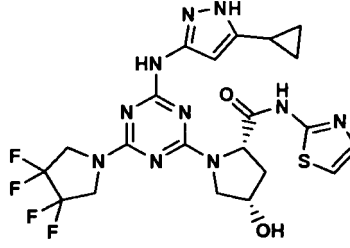
TABLA 6

Ejemplo N°	Compuesto	Tiempo de ret. de HPLC (min)	[M+H] <sup>+</sup>
89	<p>(2S,4S)-1-(4-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-(5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-1,3,5-triazin-2-il)-4-hidroxi-N-(tiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida</p>	2,12 (f)	524

(continuación)

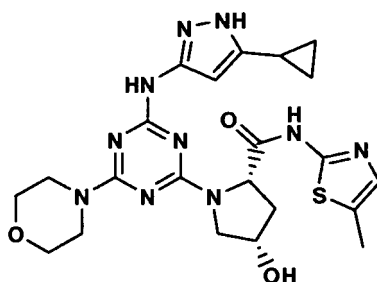
Ejemplo N°	Compuesto	Tiempo de ret. de HPLC (min)	[M+H] <sup>+</sup>
90	 <p data-bbox="316 779 1225 846">(2S,4S)-1-(4-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)-4-hidroxi-N-(tiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida</p>	1,77 (f)	512
91	 <p data-bbox="335 1115 1209 1182">(2S,4S)-1-(4-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-6-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)-4-hidroxi-N-(tiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida</p>	2,28 (f)	556
92	 <p data-bbox="316 1478 1225 1545">(2S,4S)-1-(4-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-(4-(piridin-4-il)piperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)-4-hidroxi-N-(tiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida</p>	2,40 (f)	575
93	 <p data-bbox="316 1848 1225 1915">(2S,4S)-1-(4-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-(4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)-4-hidroxi-N-(tiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida</p>	2,35 (f)	575

(continuación)

Ejemplo N°	Compuesto	Tiempo de ret. de HPLC (min)	[M+H] <sup>+</sup>
94	 <p>(2S,4S)-1-(4-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)-4-hidroxi-N-(tiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida</p>	2,78 (f)	533
95	 <p>(2S,4S)-1-(4-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-(3,3,4,4-tetrafluoropirrolidin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)-4-hidroxi-N-(tiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida</p>	3,04 (f)	555

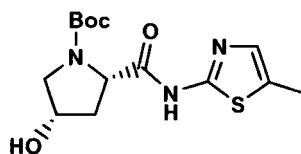
**Ejemplo 96**

**(2S,4S)-1-(4-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-hidroxi-N-(5-metiltiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida**



5

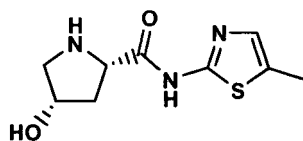
**96A. 4-hidroxi-2-(5-metiltiazol-2-ilcarbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de (2S,4S)-terc-butilo**



10

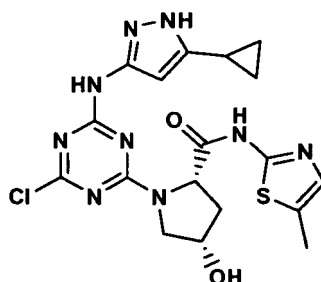
El compuesto **96A** se preparó a partir de 2-metil 4-hidroxi-2-(5-metiltiazol-2-il)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2S,4S)-1-terc-butilo y 5-metiltiazol-2-amina como se ha descrito para **65A**. CL/EM [M+H]<sup>+</sup>: 515; Tiempo de ret. (Procedimiento F): 1,91 min. CL/EM [M+H-Boc]<sup>+</sup>: 228; Tiempo de ret. (Procedimiento F): 2,52 min.

**96B. (2S,4S)-4-Hidroxi-N-(5-metiltiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida**



Se preparó (2S,4S)-4-hidroxi-N-(5-metiltiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida **65A** a partir de 2-metil 4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2S,4S)-1-terc-butilo y 5-metiltiazol-2-amina como se ha descrito para **65B**. CL/EM [M+H]<sup>+</sup>: 228; Tiempo de ret. (Procedimiento F): 0,55 min.

- 5 **96C**.(2S,4S)-1-(4-Cloro-6-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-4-hidroxi-N-(5-metiltiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida



Se preparó **96C** a partir de **1A** y **96B** como se ha descrito para **1C**. CL/EM [M+H]<sup>+</sup>: 462; Tiempo de ret. (Procedimiento F): 2,53 min.

- 10 El compuesto **96** se preparó a partir de morfolina y **96C** como se ha descrito para **1**: CL/EM [M+H]<sup>+</sup>: 513, Tiempo de ret. (Procedimiento F): 2,51 min.

#### Ejemplos 97 a 99

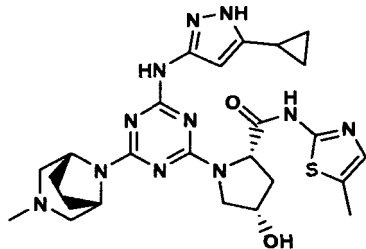
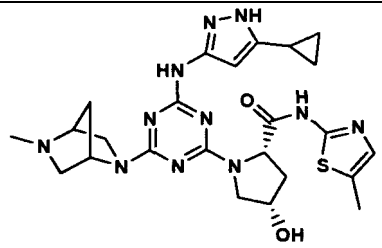
Los ejemplos **97** a **99** se desvelan en la Tabla 7 y se prepararon usando los procedimientos que se han descrito anteriormente en el Ejemplo **96**.

15

TABLA 7

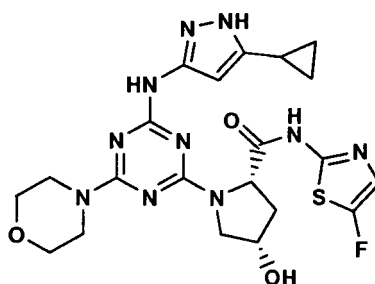
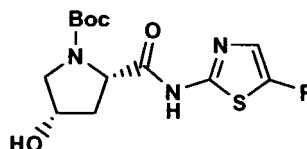
Ejemplo N°	Compuesto	Tiempo de ret. de HPLC (min)	[M+H] <sup>+</sup>
97	<p>(2S,4S)-1-(4-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)-4-hidroxi-N-(5-metiltiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida</p>	1,91 (f)	526

(continuación)

Ejemplo N°	Compuesto	Tiempo de ret. de HPLC (min)	[M+H] <sup>+</sup>
98	 <p>(2S,4S)-1-(4-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-((1R,5S)-3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-1,3,5-triazin-2-il)-4-hidroxi-N-(5-metiltiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida</p>	2,06 (f)	552
99	 <p>(2S,4S)-1-(4-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-(5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-1,3,5-triazin-2-il)-4-hidroxi-N-(5-metiltiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida</p>	1,92 (f)	538

**Ejemplo 100**

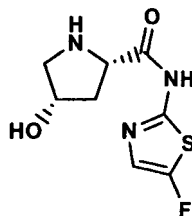
5 **(2S,4S)-1-(4-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-il)-N-(5-fluorotiazol-2-il)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida**

**100A. 2-(5-fluorotiazol-2-ilcarbamoil)-4-hidroxi pirrolidin-1-carboxilato de (2S,4S)-terc-butilo**

10 A una solución de 5-fluorotiazol-2-amina, 1,3 TFA (2,249 g, 8,44 mmol) en THF (30 ml) se le añadió isopropil-magnesio (8 ml, 16,00 mmol) (solución 2,0 M en THF) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 5 min. A la mezcla de reacción se le añadió 3-oxo-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano-5-carboxilato de (1S,4S)-terc-butilo (1,5 g, 7,03 mmol) sólido. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h, se

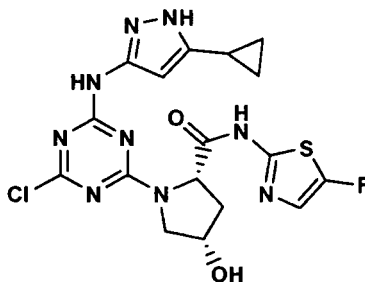
inactivó con MeOH y se concentró. Al residuo se le añadieron NH<sub>4</sub>Cl (sat.) y EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtraron. El producto en bruto se purificó por Biotage (EtOAc al 25-60 %/hex, 1,7 l, EtOAc al 60-80 %/hex 1,0 l). Se aislaron 1,42 g (60,9 %) de producto en forma de un aceite. CL/EM [M+H]<sup>+</sup>: 232; Tiempo de ret. (Procedimiento F): 2,70 min.

5 **100B. (2S,4S)-N-(5-Fluorotiazol-2-il)-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxamida**



10 A una solución de 2-(5-fluorotiazol-2-ilcarbamoyl)-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxilato de (2S,4S)-terc-butilo (1,42 g, 4,29 mmol) en MeOH (40 ml) se le añadió HCl 4 N en dioxano (10,71 ml, 42,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h y se concentró. El residuo se usó para la siguiente etapa sin purificación. CL/EM [M+H]<sup>+</sup>: 232; Tiempo de ret. (Procedimiento F): 0,51 min.

**100C. (2S,4S)-1-(4-Cloro-6-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-N-(5-fluorotiazol-2-il)-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxamida**

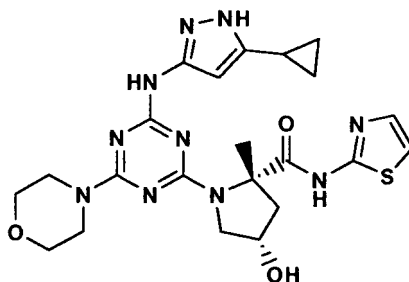


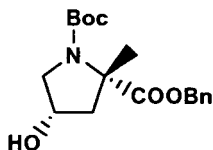
15 A una solución de 4,6-dicloro-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-1,3,5-triazin-2-amina (11,62 ml, 1,359 mmol) en THF se le añadió sal HCl de 2-(5-fluorotiazol-2-ilcarbamoyl)-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxilato de (2S,4S)-terc-butilo sólido (0,5 g, 1,359 mmol) y base de Hunig (0,712 ml, 4,08 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La solución de reacción en bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación. CL/EM [M+H]<sup>+</sup>: 466; Tiempo de ret. (Procedimiento F): 2,68 min.

20 A la mezcla de reacción se le añadió morfolina (0,355 g, 4,08 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h y se concentró. El residuo se purificó por HPLC prep. Las fracciones de HPLC que contenían el producto se concentraron con un speedvac y se aplicaron en un cartucho de MCX. Éste se lavó con metanol y el producto se eluyó con una solución 2 N de amoníaco en metanol, dando **100** (320 mg, 44 %). CL/EM [M+H]<sup>+</sup>: 517; Tiempo de ret. (Procedimiento F): 2,67 min.

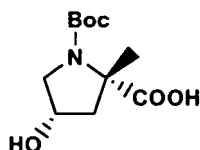
**Ejemplo 101**

25 **(2S,4S)-1-(4-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-hidroxi-2-metil-N-(tiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida**

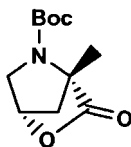


**101A. 1-terc-butil 4-hidroxi-2-metilpirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2S,4S)-2-bencilo**

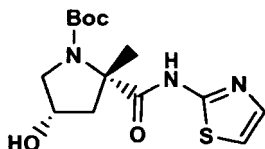
**101A** se preparó a partir de 2-aminopropanoato de (S)-bencilo disponible en el mercado y (R)-2-(clorometil)oxirano de acuerdo con los procedimientos descritos en Org. Lett., 3029 (2007).

5 **101B. Ácido (2S,4S)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidin-2-carboxílico**

10 En una botella a presión aclarada con nitrógeno se añadieron Pd/C (200 mg) y 1-terc-butil 4-hidroxi-2-metilpirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2S,4S)-2-bencilo (1,4 g, 4,17 mmol) en MeOH (300 ml). La mezcla de reacción se hidrogenó a 344,74 kPa (50 psi) durante una noche. La mezcla de reacción se pasó a través de una capa de celite, se lavó con MeOH y se concentró. El residuo (0,86 g, 84 %) se usó para la siguiente etapa sin purificación. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ 4,32-4,39 (m, 1H), 3,62- 3,68 (m, 1H), 3,34-3,37 (m, 1H), 2,12-2,22 (m, 2H), 1,51 y 1,49 (s, 3H), 1,43 y 1,40 (s, 9H).

**101C. 4-metil-3-oxo-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano-5-carboxilato de (1S,4S)-terc-butilo**

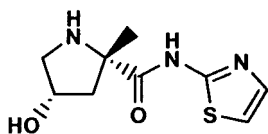
15 A una solución de ácido (2S,4S)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidin-2-carboxílico (860 mg, 3,51 mmol) y fosforazidato de difenilo (700 mg, 2,54 mmol) (DPPA) se le añadió Et<sub>3</sub>N (0,680 ml, 4,88 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 6 h, se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por Biotage (EtOAc al 0-30 %/hex, 1,2 l), dando **101C** (235 mg, 49 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 4,87 (1H, d, J = 1,01 Hz), 3,53-3,62 (m, 1H), 3,44-3,53 (m, 1H), 1,98-2,10 (m, 2H), 1,74 (s, 3H), 1,40 (s, 9H); RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz) δ 172,45 (1C), 154,93 (1C), 81,22 (1C), 75,03 (1C), 64,02 (1C), 53,16 (1C), 46,35 (1C), 28,26 (1C) y 13,96 (3C).

**101D. 4-hidroxi-2-metil-2-(tiazol-2-ilcarbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de (2S,4S)-terc-butilo**

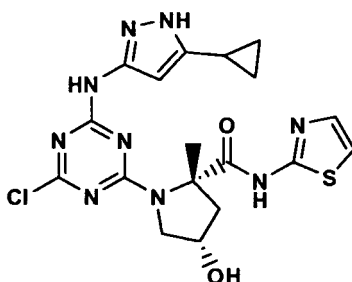
25 A una solución de tiazol-2-amina (2,327 g, 23,23 mmol) en THF (15 ml) se le añadió cloruro de isopropilmagnesio (11,3 ml, 22,60 mmol) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min. A la mezcla de reacción se le añadió una solución de 4-metil-3-oxo-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano-5-carboxilato de (1S, 4S)-terc-butilo (0,66 g, 2,90 mmol) en THF (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h y se calentó a 60 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche y se concentró. El residuo se inactivó con TFA en MeOH. El producto en bruto se purificó por HPLC prep., dando **101D** (0,49 g, 38 %) en forma de una sal TFA. CL/EM [M+H]<sup>+</sup>: 328; Tiempo de ret. (Procedimiento F): 2,58 min.

30



**101E. (2S,4S)-4-Hidroxi-2-metil-N-(tiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida**

5 A una solución de 4-hidroxi-2-metil-2-(tiazol-2-ilcarbamoi)pirrolidin-1-carboxilato de (2S,4S)-terc-butilo (0,49 g, 1,5 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se le añadió TFA (1 ml, exceso). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 14 h y se concentró. El residuo se usó para la siguiente etapa sin purificación. CL/EM [M+H]<sup>+</sup>: 228; Tiempo de ret. (Procedimiento F): 0,46 min.

**101F. (2S,4S)-1-(4-Cloro-6-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-4-hidroxi-2-metil-N-(tiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida**

10 A una solución de 1A (400 mg, 1,5 mmol) en THF (15 ml) se le añadieron una solución de (2S,4S)-4-hidroxi-2-metil-N-(tiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida (342 mg, 1,5 mmol) y base de Hunig (455 mg, 4,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h. La solución de reacción en bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación. CL/EM [M+H]<sup>+</sup>: 462; Tiempo de ret. (Procedimiento F): 2,65 min.

15 A una solución de (2S,4S)-1-(4-cloro-6-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-4-hidroxi-2-metil-N-(tiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida (50 mg, 0,108 mmol) en THF se le añadió morfina (0,1 ml, exceso). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h y se concentró. El residuo se purificó por HPLC prep. Las fracciones de HPLC que contenían el producto se concentraron con un speedvac y se aplicaron sobre un cartucho de MCX. Éste se lavó con metanol y el producto se eluyó con una solución 2 N de amoníaco en metanol, dando **101** (23 mg, 42 %). CL/EM [M+H]<sup>+</sup>: 513; Tiempo de ret. (Procedimiento F): 2,56 min.

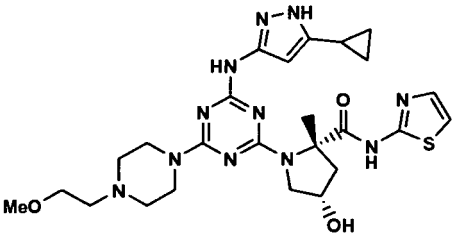
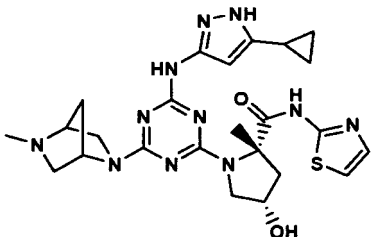
**20 Ejemplos 102 a 104**

Los ejemplos **102** a **104** se desvelan en la Tabla 8 y se prepararon usando los procedimientos que se han descrito anteriormente en Ejemplo **101**.

**TABLA 8**

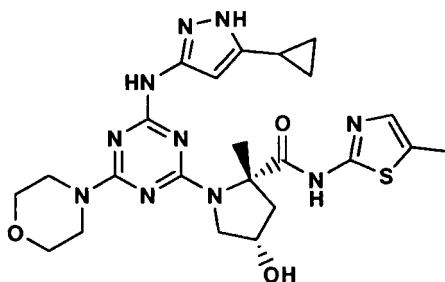
Ejemplo N°	Compuesto	Tiempo de ret. de HPLC (min)	[M+H] <sup>+</sup>
102	<p>(2S,4S)-1-(4-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)-4-hidroxi-2-metil-N-(tiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida</p>	2,01 (f)	526

(continuación)

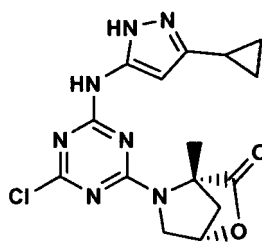
Ejemplo N°	Compuesto	Tiempo de ret. de HPLC (min)	[M+H] <sup>+</sup>
103	 <p>(2S,4S)-1-(4-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)-4-hidroxi-2-metil-N-(tiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida</p>	1,99 (f)	570
104	 <p>(2S,4S)-1-(4-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-(5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-1,3,5-triazin-2-il)-4-hidroxi-2-metil-N-(tiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida</p>	1,94 (f)	538

**Ejemplo 105**

5 **(2S,4S)-1-(4-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-hidroxi-2-metil-N-(5-metiltiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida**



**105A. (1S,4S)-5-(4-Cloro-6-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-4-metil-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona**



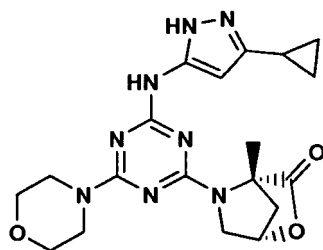
10 A una solución de 4-metil-3-oxo-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano-5-carboxilato de (1S,4S)-terc-butilo (230 mg, 1,01 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) se le añadió TFA (0,5 ml, exceso). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 6 h y se

concentró. El residuo se usó para la siguiente etapa sin purificación.

El producto en bruto que se ha obtenido anteriormente se añadió a una solución de 1A (270 mg, 1,01 mmol) y base de Hunig (300 mg, 3,03 mmol) en THF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 6 h. El producto en bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación. CL/EM [M+H]<sup>+</sup>: 362; Tiempo de ret. (Procedimiento F): 2,56 min.

5

**105B.** (1S,4S)-5-(4-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-metil-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona



A una solución de (1S,4S)-5-(4-cloro-6-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-4-metil-2-oxa-5-azabicyclo [2.2.1]heptan-3-ona (365 mg, 1,01 mmol) en THF (10 ml) se le añadió morfolina (0,2 ml, exceso). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h y se concentró. El residuo se purificó por HPLC prep., dando **105B** (340 mg, 66 %) en forma de una sal TFA. CL/EM [M+H]<sup>+</sup>: 513; Tiempo de ret. (Procedimiento F): 2,56 min.

10

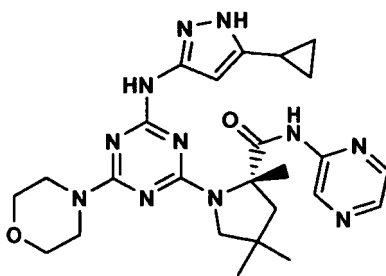
15

20

A una solución de aminotiazol (200 mg) en THF (10 ml) se le añadió cloruro de isopropilmagnesio (solución 2,0 M en THF) (0,95 ml, 0,95 mmol) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min. Se añadió una solución de (1S,4S)-5-(4-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-metil-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1] heptan-3-ona (50 mg, 0,10 mmol) en THF (3 ml). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 6 h y se enfrió a TA. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. Las fracciones de HPLC que contenían el producto se concentraron con un speedvac y se aplicaron sobre un cartucho de MCX. Éste se lavó con metanol y el producto se eluyó con una solución 2 N de amoníaco en metanol, dando **105** (21 mg, 40 %). CL/EM [M+H]<sup>+</sup>: 527; Tiempo de ret. (Procedimiento F): 2,66 min.

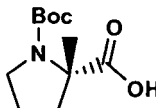
### Ejemplo 106

**(S)-1-(4-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-il)-2,4,4-trimetil-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida**



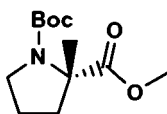
25

**106A.** Ácido (S)-1-(terc-butoxicarbonil)-2-metilpirrolidin-2-carboxílico

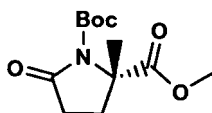


30

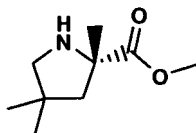
A una solución agitada de ácido (S)-2-metilpirrolidin-2-carboxílico disponible en el mercado (20 g, 0,155 mol) y dicarbonato de di-terc-butilo (40,6 g, 0,186 mol) en cloruro de metileno (200 ml) se le añadió trietilamina (24,5 g, 0,233 mol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 2-5 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), dando ácido (S)-1-(terc-butoxicarbonil)-2-metilpirrolidin-2-carboxílico **106A** en forma de un aceite.

**106B. 2-metil 2-metilpirrolidin-1,2-dicarboxilato de (S)-1-terc-butilo**

5 A una solución agitada de ácido (S)-1-(terc-butoxicarbonil)-2-metilpirrolidin-2-carboxílico **106A** en metanol (100 ml) y éter (100 ml) se le añadió gota a gota TMS-diazometano (80 ml) (solución 2,0 M en éter) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y la mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 10 %/Hexano), dando 2-metil 2-metilpirrolidin-1,2-dicarboxilato de (S)-1-terc-butilo **106B** (28,5 g, rendimiento total del 76 %) en forma de un aceite. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 3,69 (s, 3H), 3,42-3,56 (m, 2H), 2,13-2,17 (m, 1H), 1,83-1,93 (m, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,39 (s, 9H).

**106C. 2-metil 2-metil-5-oxopirrolidin-1,2-dicarboxilato de (S)-1-terc-butilo**

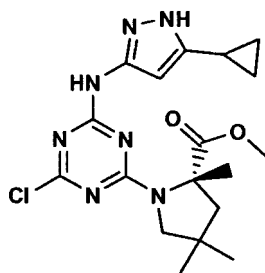
10 A una solución agitada vigorosamente de 2-metil 2-metilpirrolidin-1,2-dicarboxilato de (S)-1-terc-butilo **106B** (1 g, 4,11 mmol) en acetato de etilo (40 ml) se le añadió una solución de NaIO<sub>4</sub> (3,52 g, 16,46 mmol) y RuCl<sub>3</sub> (10 mg, 0,04 mmol) en agua (40 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se inactivó con isopropanol. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min y se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 20-50 %/hexano), dando 2-metil 2-metil-5-oxopirrolidin-1,2-dicarboxilato de (S)-1-terc-butilo **106C** (1,02 g, 100 %) en forma de un aceite. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 3,74 (s, 3H), 2,51 -2,64(m, 2H), 2,16-2,21 (m, 1H), 1,97-2,02 (m, 3H), 1,65 (s, 3H), 1,46 (s, 9H).

**106D. 2,4,4-trimetilpirrolidin-2-carboxilato de (S)-metilo**

20 A una solución agitada de 2-metil 2,4,4-trimetil-5-oxopirrolidin-1,2-dicarboxilato de (S)-1-terc-butilo **106C** (13,96 g, 48,9 mmol) en THF (100 ml) se le añadió Super-hidruro (litio trietilboro-hidruro) (58,7 ml, 58,7 mmol) a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 2 h y se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> saturado a -78 °C. La mezcla de reacción se calentó a 0 °C y se añadió gota a gota peróxido de hidrógeno (15 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la concentración, el producto en bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación. A una solución agitada del producto en bruto que se ha obtenido anteriormente en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se le añadió mitad de trietilsilano (17,19 ml, 108 mmol) y mitad de BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (13,64 ml., 108 mmol) a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h y después se añadieron el trietilsilano restante (17,19 ml., 108 mmol) y BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (13,64 ml, 108 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 2 h y se inactivó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La mezcla de reacción se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El producto en bruto se purificó por Biotage (EtOAc al 0-30 %/Hexano, 1,5 l), dando 2-metil 2,4,4-trimetil-pirrolidin-1,2-dicarboxilato de (S)-1-terc-butilo **106D** (10 g, 75 %) en forma de un aceite.

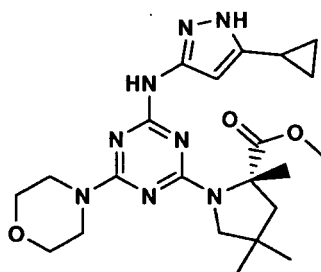
35 A una solución agitada de 2-metil 2,4,4-trimetilpirrolidin-1,2-dicarboxilato de (5')-1-terc-butilo **106D** en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60 ml) se le añadió TFA (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se concentró. El residuo se usó para la siguiente etapa sin purificación.

**106E. 1-(4-cloro-6-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2,4,4-trimetilpirrolidin-2-carboxilato de (S)-metilo**



El compuesto **106E** se preparó a partir de **1A** y **106D** como se ha descrito para **1C**: CL/EM [M+H]<sup>+</sup>: 406/408; Tiempo de ret. (Procedimiento F): 3,55 min.

5 **106F.** 1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-il)-2,4,4-trimetilpirrolidin-2-carboxilato de (S)-metilo



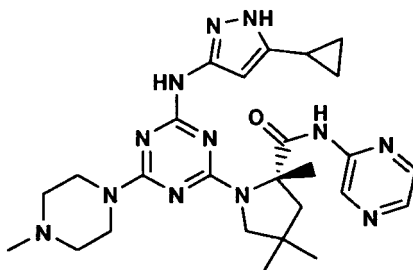
El compuesto **106F** se preparó a partir de morfolina y **106E** como se ha descrito para **1**: CL/EM [M+H]<sup>+</sup>: 457; Tiempo de ret. (Procedimiento F): 2,97 min.

10 A una solución de pirazin-2-amina (200 mg, 2,10 mmol) en THF (5 ml) se le añadió cloruro de isopropilmagnesio (1,0 ml, 1,99 mmol) (solución 2,0 M en THF) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a TA durante 30 min. A la suspensión se le añadió una solución de 1-(4-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-6-morfolinopirimidin-2-il)-2,4,4-trimetilpirrolidin-2-carboxilato de (S)-metilo (50 mg, 0,10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h, se inactivó con MeOH y se concentró. El residuo se separó por HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y el disolvente se evaporó a sequedad usando un speed vac.

15 La sal TFA del producto se disolvió en metanol y se puso en un cartucho MCX. Después del lavado con metanol, la base libre del producto se liberó usando una solución 2 M de amoníaco. La retirada de los disolventes proporcionó **106**. CL/EM [M+H]<sup>+</sup>: 520; Tiempo de ret. (Procedimiento F): 2,85 min.

#### Ejemplo 107

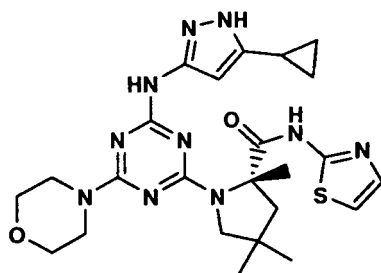
20 **(S)-1-(4-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)-2,4,4-trimetil-N-(pirazidin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida**



El compuesto **107** se preparó a partir de N-metil piperazina y **106E** como se ha descrito para **106F** y **106**. CL/EM [M+H]<sup>+</sup>: 520; Tiempo de ret. (Procedimiento F): 2,85 min.

#### Ejemplo 108

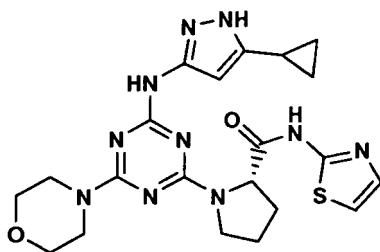
25 **(S)-1-(4-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-il)-2,4,4-trimetil-N-(tiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida**



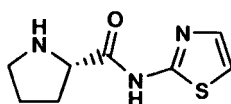
El compuesto **108** se preparó a partir de **106F** y 2-amino tiazol como se ha descrito para **106**. CL/EM [M+H]<sup>+</sup>: 525; Tiempo de ret. (Procedimiento F): 2,99 min.

#### Ejemplo 109

- 5 **(S)-1-(4-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-il)-N-(tiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida**

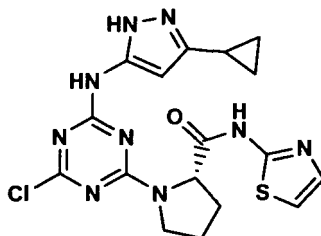


#### 109A. (S)-N-(Tiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida



- 10 Se preparó (S)-N-(tiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida **109A** a partir de 2-metil pirrolidin-1,2-dicarboxilato de terc-butilo disponible en el mercado como se ha descrito para **65A**. CL/EM [M+H]<sup>+</sup>: 198; Tiempo de ret. (Procedimiento F): 0,74 min.

#### 109B. (S)-1-(4-Cloro-6-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-N-(tiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida

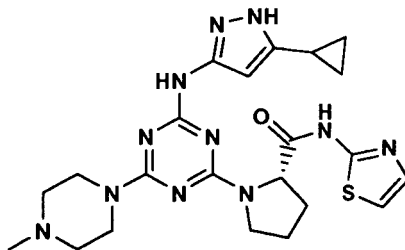


- 15 Se preparó (S)-1-(4-Cloro-6-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-N-(tiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida **109B** a partir de **1A** y **109A** como se ha descrito para **1C**. CL/EM [M+H]<sup>+</sup>: 432/434; Tiempo de ret. (Procedimiento F): 2,70 min.

- 20 El compuesto **109** se preparó a partir de morfolina y **109B** como se ha descrito para **1**. CL/EM [M+H]<sup>+</sup>: 483; Tiempo de ret. (Procedimiento F): 2,54 min.

**Ejemplo 110**

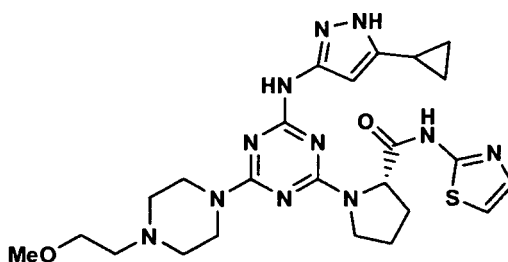
**(S)-1-(4-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)-N-(tiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida**



- 5 El compuesto **110** se preparó a partir de 1-metilpiperazina y **109B** como se ha descrito para **1**. CL/EM [M+H]<sup>+</sup>: 496; Tiempo de ret. (Procedimiento F): 2,02 min.

**Ejemplo 111**

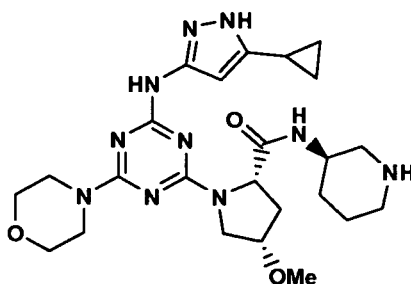
**(S)-1-(4-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)-N-(tiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida**



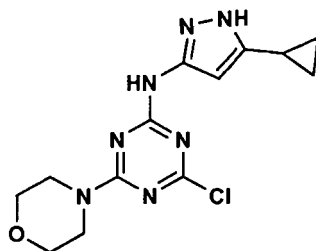
- 10 El compuesto **111** se preparó a partir de 1-(2-metoxietil)piperazina y 109B como se ha descrito para **1**. CL/EM [M+H]<sup>+</sup>: 540; Tiempo de ret. (Procedimiento F): 2,07 min.

**Ejemplo 112**

- 15 **(2S,4S)-1-(4-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-metoxi-N-((R)-piperidin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida**

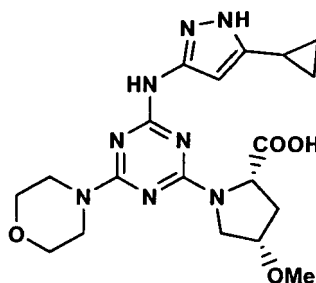


**112A. 4-Cloro-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-amina**



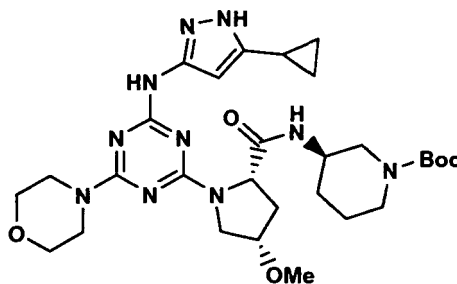
El compuesto **112A** se preparó a partir de **1A** y morfolina como se ha descrito para **1C**. CL/EM [M+H]<sup>+</sup>: 322/324; Tiempo de ret. (Procedimiento F): 2,81 min.

5 **112B. Ácido (2S,4S)-1-(4-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-metoxipirrolidin-2-carboxílico**



El compuesto **112B** se preparó a partir de **112A** y ácido (2S,4S)-4-metoxipirrolidin-2-carboxílico como se ha descrito para **1**. CL/EM [M+H]<sup>+</sup>: 431; Tiempo de ret. (Procedimiento F): 2,27 min.

10 **112C. 3-((2S,4S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-metoxipirrolidin-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo**



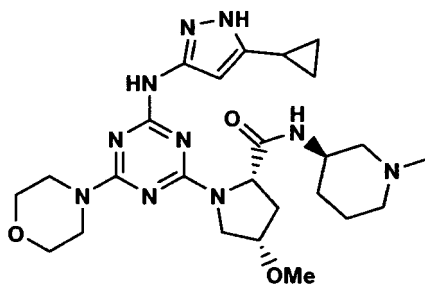
15 A una solución de **112B** (900 mg, 1,653 mmol) en DMF (10 ml) se le añadieron clorhidrato de N1-(etilimino)metileno-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (951 mg, 4,96 mmol), 3-aminopiperidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (993 mg, 4,96 mmol), 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol hidrato (253 mg, 1,653 mmol) y Et<sub>3</sub>N (1,382 ml, 9,92 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 14 h. La mezcla de reacción bruta se purificó por HPLC prep., dando **112C** (800 mg, 79 %). CL/EM [M+H]<sup>+</sup>: 613; Tiempo de ret. (Procedimiento F): 2,99 min.

20 A una solución de **112C** (900 mg, 1,47 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 ml) se le añadió TFA (5 ml, exceso). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 14 h y se concentró. Una pequeña porción se purificó por HPLC prep., proporcionando datos analíticos y el resto se usó en la siguiente etapa sin purificación. CL/EM [M+H]<sup>+</sup>: 513; Tiempo de ret. (Procedimiento F): 1,89 min.

### Ejemplo 113

**(2S,4S)-1-(4-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-metoxi-N-((R)-1-metilpiperidin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida**





5 A una solución de **112** (60 mg, 0,117 mmol) en THF (5 ml) se le añadió formaldehído (0,5 ml, exceso), cianoborohidruro sódico (0,24 ml, 0,24 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0,05 ml, 0,35 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC prep., dando **113** (45 mg, 73 %). CL/EM [M+H]<sup>+</sup>: 527; Tiempo de ret. (Procedimiento F): 1,89 min.

### Ejemplos 114 y 115

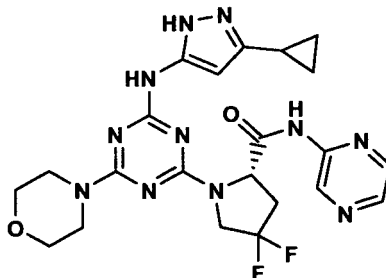
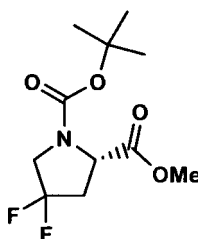
Los ejemplos **114** y **115** se desvelan en la Tabla 9 y se prepararon usando procedimientos que se han descrito anteriormente en el Ejemplo **113**.

TABLA 9

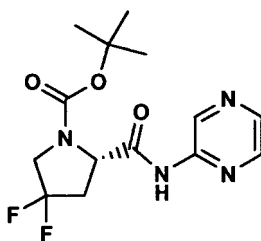
Ejemplo N°	Compuesto	HPLC ret. t. (min)	(M+H) <sup>+</sup>
114	<p>(2S,4S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-il)-N-((R)-1-ciclopropilpiperidin-3-il)-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida</p>	1,91 (f)	553
115	<p>(2S,4S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-il)-N-((R)-1-(ciclopropilmetil)piperidin-3-il)-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida</p>	1,99 (f)	567

## Ejemplo 116

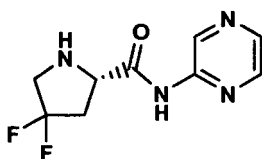
(S)-1-(4-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4,4-difluoro-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida

5 **116A. 2-metil 4,4-difluoropirrolidin-1,2-dicarboxilato de (S)-1-terc-butilo**

10 A una solución agitada de ácido (S)-1-(terc-butoxicarbonil)-4,4-difluoropirrolidin-2-carboxílico disponible en el mercado (5 g, 19,90 mmol) en THF (60 ml) se le añadió trimetilsilildiazometano (12,94 ml, 25,9 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 12 h y el disolvente se evaporó a sequedad. El residuo se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

**116B. 4,4-difluoro-2-(pirazin-2-ilcarbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo**

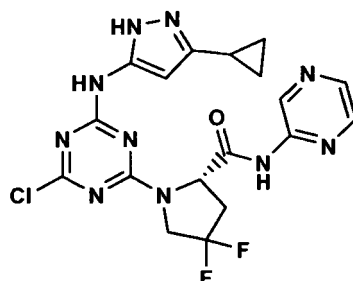
15 A una solución agitada de pirazin-2-amina (4,30 g, 45,2 mmol) en 50 ml de THF se le añadió gota a gota cloruro de isopropilmagnesio (16,96 ml, 33,9 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. Un sólido precipitó de la solución. Después de 15 min, se añadió una solución de 2-metil 4,4-difluoropirrolidin-1,2-dicarboxilato de (S)-1-terc-butilo **116A** (3 g, 11,31 mmol) en 50 ml de THF y se agitó durante 2 h. El disolvente se evaporó a sequedad a presión reducida. El residuo se suspendió en acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera y se secó. La evaporación del disolvente proporcionó un sólido, que se sometió a cromatografía (acetato de etilo al 20 %, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), dando **116B**. CL/EM [M+H]<sup>+</sup>: 329; Tiempo de ret. (Procedimiento F): 2,42 min.

20 **116C. (S)-4,4-Difluoro-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida**

A una solución agitada de 4,4-difluoro-2-(pirazin-2-ilcarbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo **116B** (1,6 g, 4,87 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (7,24 ml, 97 mmol). La mezcla se agitó durante 4 h,

el disolvente se evaporó a sequedad y el residuo **116C** se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. CL/EM [M+H]<sup>+</sup>: 229; Tiempo de ret. (Procedimiento F): 0,61 min.

**116D.** (S)-1-(4-Cloro-6-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-4,4-difluoro-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida



5

A una solución agitada de 4,6-dicloro-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-1,3,5-triazin-2-amina **1A** (1,320 g, 4,87 mmol) en MeOH (50 ml) se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (1,697 ml, 9,74 mmol) seguido de (S)-4,4-difluoro-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida **116C** (1,111 g, 4,87 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25,0 ml) a TA. Después de 14 h, el disolvente se evaporó a sequedad y el residuo se sometió a HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y el disolvente se evaporó a sequedad usando un speed vac. La sal TFA del producto **116D** se usó en la siguiente reacción. CL/EM [M+H]<sup>+</sup>: 463; Tiempo de ret. (Procedimiento C): 2,23 min.

10

A una solución agitada de (S)-1-(4-cloro-6-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-4,4-difluoro-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida (70 mg, 0,151 mmol) en MeOH (3 ml) se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,026 ml, 0,151 mmol) seguido de morfolina (39,5 mg, 0,454 mmol), y la mezcla se agitó a TA durante 3 h. El disolvente se evaporó a sequedad y el residuo se sometió a HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y el disolvente se evaporó a sequedad usando un speed vac. La sal TFA del producto se disolvió en metanol y se puso en un cartucho MCX. Después del lavado con metanol, la base libre del producto se liberó usando una reacción 2 M de amoníaco. El disolvente se evaporó, dando el producto **116**. CL/EM [M+H]<sup>+</sup>: 514; Tiempo de ret. (Procedimiento C): 1,59 min.

15

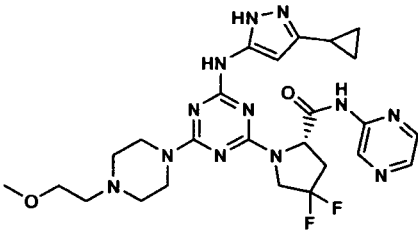
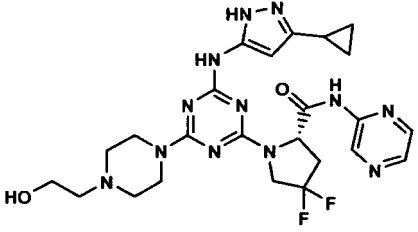
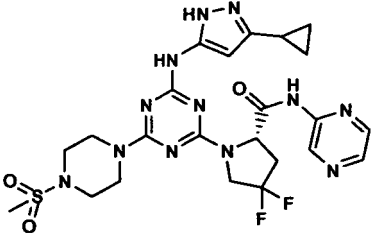
## 20 Ejemplos 117 a 120

Los ejemplos **117** a **120** se desvelan en la Tabla 10 y se prepararon usando procedimientos que se han descrito anteriormente en el Ejemplo **116** partiendo de **116D**.

TABLA 10

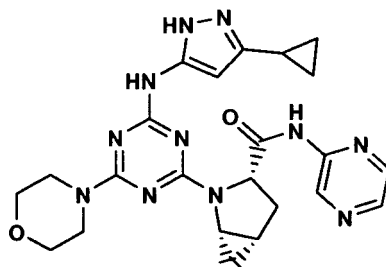
Ejemplo N°	Compuesto	Tiempo de ret. de HPLC (min)	(M+H)
117	<p>(S)-1-(4-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)-4,4-difluoro-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida</p>	2,06 (c)	527

(continuación)

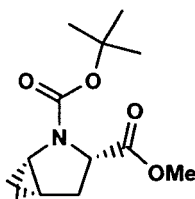
Ejemplo N°	Compuesto	Tiempo de ret. de HPLC (min)	(M+H)
118	 <p>(S)-1-(4-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-6-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)-4,4-difluoro-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida</p>	1,35 (a)	572
119	 <p>(S)-1-(4-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-6-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)-4,4-difluoro-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida</p>	1,31 (a)	557
120	 <p>(S)-1-(4-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-6-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)-4,4-difluoro-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida</p>	1,54 (a)	591

**Ejemplo 121**

5 **(1S,3S,5S)-2-(4-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-il)-N-(pirazin-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida**

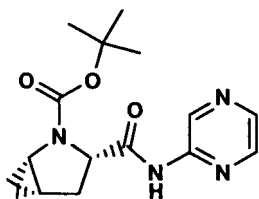


**121A. 3-metil 2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxilato de (1S,3S,5S)-2-terc-butilo**



Puede prepararse 3-metil 2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxilato de (1S,3S,5S)-2-terc-butilo **121A** a partir de los procedimientos que se han indicado en el documento WO2004/05250.

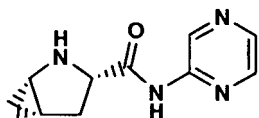
**121B. 3-(pirazin-2-ilcarbamoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1S,3S,5S)-terc-butilo**



5

Se preparó 3-(pirazin-2-ilcarbamoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1S,3S,5S)-terc-butilo **121B** a partir de **121A** y 2-amino pirazina usando el procedimiento que se ha indicado en **65A**. CL/EM [M+H]<sup>+</sup>: 305; Tiempo de ret. (Procedimiento A): 1,63 min.

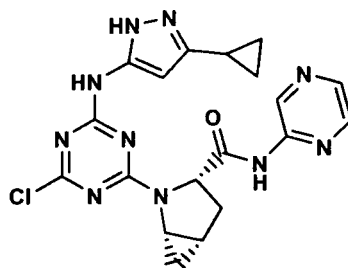
**121C. (1S,3S,5S)-N-(Pirazin-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida**



10

El compuesto **121C** se preparó partiendo de **121B** usando el procedimiento que se ha descrito en **65C**. CL/EM [M+H]<sup>+</sup>: 205; Tiempo de ret. (Procedimiento C): 0,70 min.

**121D. (1S,3S,5S)-2-(4-Cloro-6-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-N-(pirazin-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida**



15

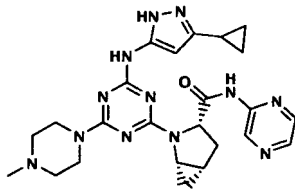
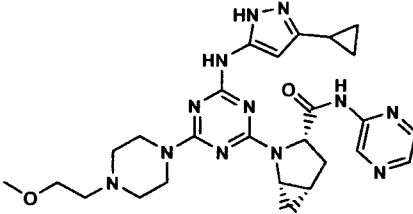
El compuesto **121D** se preparó a partir de los compuestos **1A** y **121C** usando el procedimiento que se ha descrito para **1C**. CL/EM [M+H]<sup>+</sup>: 439; Tiempo de ret. (Procedimiento A): 1,70 min.

El compuesto **121** se preparó a partir de morfolina y **121D** usando el procedimiento que se ha descrito para el Compuesto **1**. EM: 490 (M+H)<sup>+</sup>, HPLC (Procedimiento A) Tiempo de ret.: 1,57 min.

**20 Ejemplos 122 y 123**

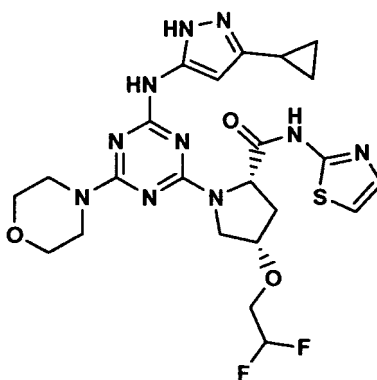
Los ejemplos **122** y **123** se desvelan en la Tabla 11 y se prepararon usando procedimientos que se han descrito anteriormente en el Ejemplo **121** partiendo de **121D**.

TABLA 11

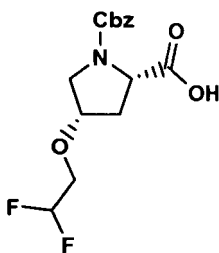
Ejemplo N°	Compuesto	Tiempo de ret. de HPLC (min)	(M+H)
122	 <p>(1S,3S,5S)-2-(4-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)-N-(pirazin-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida</p>	1,29 (a)	503
123	 <p>(1S,3S,5S)-2-(4-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-6-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)-N-(pirazin-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida</p>	6,22 (h)	547

## Ejemplo 124

5 (2S,4S)-1-(4-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-(2,2-difluoroetoxi)-N-(tiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida



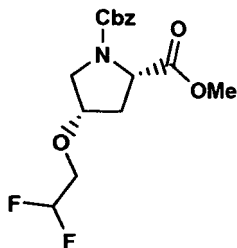
124A. Ácido (2S,4S)-1-(benciloxycarbonil)-4-(2,2-difluoroetoxi)pirrolidin-2-carboxílico



A una solución de ácido (2S,4S)-1-(benciloxycarbonil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico (5,0 g, 18,85 mmol) en THF

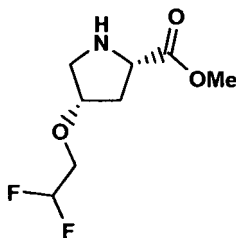
- (100 ml) se le añadió NaH (1,583 g, 39,6 mmol) a 0 °C en una atmósfera de N<sub>2</sub>. La suspensión resultante se agitó a TA durante 30 min. A la suspensión se le añadió una solución de 1,1-difluoro-2-(trifluorometilsulfonyl)etano (4,11 g, 20,73 mmol) en THF (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se concentró. El residuo se extrajo con EtOAc; las fases acuosas se acidificaron a pH 3 con HCl 1 N y se extrajeron con EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtraron. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación. CL/EM [M-H]<sup>+</sup>: 328; Tiempo de ret. (Procedimiento F): 0,93 min (columna Phenomenex-Luna s10 4,6 x 50 mm, 4 min de gradiente, 4 ml/min).

**124B. 2-metil 4-(2,2-difluoroetoxi)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2S,4S)-1-bencilo**



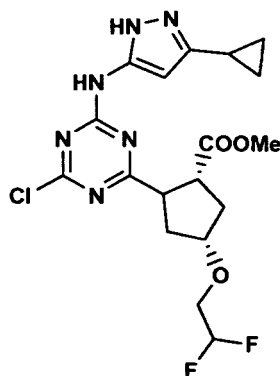
- A una solución de ácido (2S,4S)-1-(benciloxycarbonil)-4-(2,2-difluoroetoxi)pirrolidin-2-carboxílico (2,0 g, 6,07 mmol) en MeOH y éter (80 ml) (1:1) se le añadió gota a gota TMS-diazometano (4,56 ml, 9,11 mmol) (solución 2,0 M en éter) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h y se concentró. El residuo se usó en la siguiente etapa.

**124C. 4-(2,2-difluoroetoxi)pirrolidin-2-carboxilato de (2S,4S)-metilo**



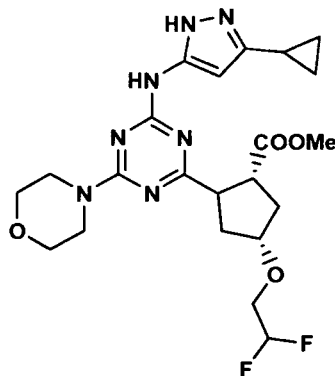
- En una botella a presión aclarada con nitrógeno se añadió Pd/c (200 mg) en una atmósfera de nitrógeno. A la botella se le añadió una solución de 2-metil 4-(2,2-difluoroetoxi)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2S,4S)-1-bencilo (2,0 g, 5,83 mmol) en MeOH (140 ml). La mezcla de reacción se hidrogenó a 344,74 kPa (50 psi) durante una noche. La mezcla de reacción se pasó a través de una capa de celite y se lavó con MeOH. El filtrado se concentró y el residuo se usó para la siguiente etapa sin purificación. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm 3,56-3,79 (1H, m), 3,96 (1H, s a), 3,60-3,70 (1H, m), 3,62 (3H, s), 3,43-3,50 (2H, m), 3,07-3,09 (1H, m), 2,94-3,03 (1H, m), 2,78-2,87 (1H, m), 2,05-2,15 (2H, m); RMN <sup>13</sup>C (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 174,72 (1C), 114,40 (1C, t, J = 241 1 Hz), 80,41 (1C), 67,96 (1C, t, J = 27,6 Hz), 58,78 (1C), 52,40 (1C), 52,29 (1C), 52,19 (1C, s), 35,96 (1C).

**124D. 2-(4-cloro-6-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-4-(2,2-difluoroetoxi)ciclopentanocarboxilato de (1R,4R)-metilo**



**124D** se preparó usando el procedimiento descrito en **1C**. CL/EM [M+H]<sup>+</sup>: 444/446; Tiempo de ret. (Procedimiento F): 2,80 min.

**124E.** **2-(4-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-(2,2-difluoroetoxi)ciclopentanocarboxilato de (1R,4R)-metilo**



5

**124E** se preparó a partir de morfolina y **124D** usando el procedimiento descrito en **1**. CL/EM [M+H]<sup>+</sup>: 495; Tiempo de ret. (Procedimiento F): 2,61 min.

A una solución de triazol-2-amina (153 mg, 1,341 mmol) en THF (10 ml) se le añadió cloruro de isopropilmagnesio (115 mg, 1,117 mmol) a 0 °C en una atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 10 min. Se añadió una solución de 1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-(2,2-difluoroetoxi)pirrolidin-2-carboxilato de (2S,4S)-metilo (50 mg, 0,112 mmol) en THF (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h, se inactivó con TFA/MeOH y se concentró. El residuo se purificó por HPLC prep. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y el disolvente se evaporó a sequedad usando una centrifuga speed vac. La sal TFA del producto se disolvió en metanol y se puso en un cartucho MCX. Después del lavado con metanol, la base libre del producto se liberó usando una solución 2 M de amoniaco. La retirada de los disolventes facilitó **124** (43 mg, 72 %). CL/EM [M+H]<sup>+</sup>: 563; Tiempo de ret. (Procedimiento F): 3,21 min.

15

### Ejemplos 125 y 126

Los ejemplos **125** y **126** se desvelan en la Tabla 12 y se prepararon usando procedimientos que se han descrito anteriormente en el Ejemplo **124** partiendo de **124E**.

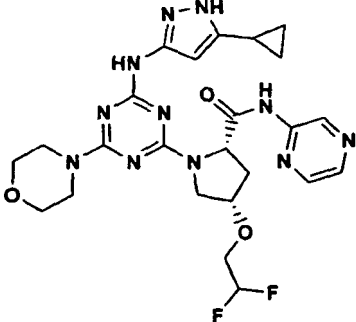
20

**TABLA 12**

Ejemplo N°	Compuesto	Tiempo de ret. de HPLC (min)	(M+H)
125	<p>(2S,4S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-(2,2-difluoroetoxi)-N-(piridin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida</p>	2,52(f)	557

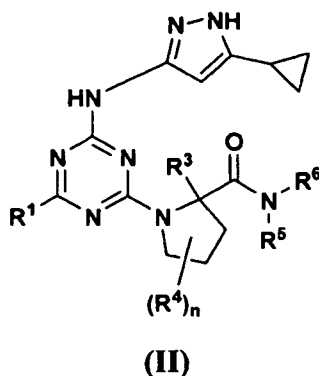


(continuación)

Ejemplo Nº	Compuesto	Tiempo de ret. de HPLC (min)	(M+H)
126	 <p data-bbox="328 752 1137 808">(2S,4S)-1-(4-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-(2,2-difluoroetoxi)-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida</p>	2,57 (f)	558

## REIVINDICACIONES

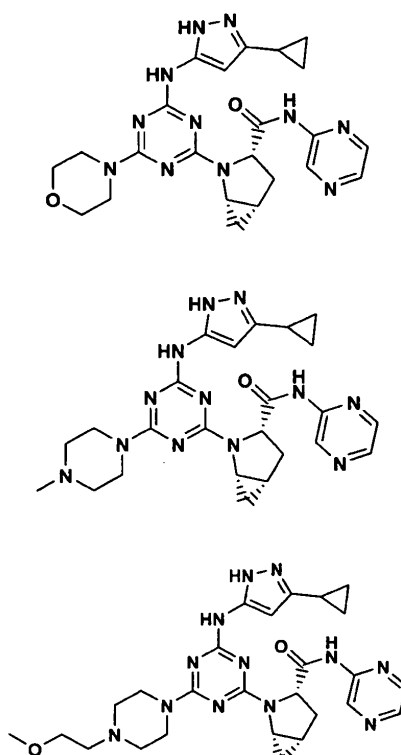
1. Un compuesto de fórmula



en la que:

- 5  $R^1$  es alcoxi, alquilamino, alquilamino sustituido, hidroxialquilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo o heterociclilo sustituido;  
 $R^3$  es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido;  
 $R^4$  es independientemente uno o más hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido;  
10  $R^5$  es hidrógeno;  
 $R^6$  es piridina, piridina sustituida, pirazina, pirazina sustituida, tiadiazol, tiazol, tiazol sustituido, piperidina o piperidina sustituida, o  
 $R^5$  y  $R^6$  se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico saturado o insaturado monocíclico opcionalmente sustituido de 4-8 miembros, o un anillo heterocíclico saturado  
15 o insaturado bicíclico opcionalmente sustituido de 7-12 miembros,  
n es 0, 1 ó 2;  
o una sal, un tautómero o un estereoisómero farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. Un compuesto de fórmula



o una sal, un tautómero o un estereoisómero farmacéuticamente aceptables del mismo.

3. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y uno o más compuestos de cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, o sales o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 5 4. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y uno o más compuestos de cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2 o sales o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo en combinación con uno o más de otros agentes antineoplásicos o citotóxicos.
5. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2 o sales o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, para uso en terapia.
- 10 6. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2 o sales o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, para uso en un procedimiento para el tratamiento de una enfermedad proliferativa.
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la enfermedad proliferativa es cáncer.
8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el cáncer es carcinoma de próstata, adenocarcinoma ductal de páncreas, cáncer de mama, colon, pulmón, ovario, páncreas y tiroides, neuroblastoma, glioblastoma, meduloblastoma y melanoma, mieloma múltiple o leucemia mielógena aguda (LMA).
- 15 9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, para ser usado con uno o más agentes antineoplásicos o citotóxicos, en donde el/los compuesto(s) de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, y el dicho otro agente antineoplásico o citotóxico se formulan juntos ya sea en una dosis fija en un producto de combinación, o se formulan por separado para la administración simultánea o secuencial.
- 20 10. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2 o sales o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, para uso en un procedimiento de tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.