

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 399 483**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01)

A61P 7/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.06.2008 E 08773748 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.12.2012 EP 2176264**

54 Título: **Imidazopirazinas, pirazolopirazinas e imidazotriazinas para el tratamiento de enfermedades hematológicas**

30 Prioridad:

11.07.2007 DE 102007032349

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

01.04.2013

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(100.0%)
Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim, DE**

72 Inventor/es:

**SIEGEL, STEPHAN;
WILMEN, ANDREAS;
RÖHRIG, SUSANNE;
SVENSTRUP, NIELS;
GNOTH, MARK, JEAN;
HEITMEIER, STEFAN;
RESTER, ULRICH;
TERSTEEGEN, ADRIAN y
GERISCH, MICHAEL**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 399 483 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

Imidazopirazinas, pirazolopirazinas e imidazotriazinas para el tratamiento de enfermedades hematológicas

5 La invención se refiere a imidazopirazinas, pirazolopirazinas e imidazotriazinas substituidas y a procedimientos para su preparación así como a su uso para la fabricación de medicamentos para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, en especial de enfermedades hematológicas, preferiblemente de leucopenias y neutropenias.

La glucógeno sintasa cinasa 3 (GSK3) pertenece a la familia de las serina/treonina-cinasas. Son sustratos específicos entre otros proteínas citoesqueléticas y factores de transcripción. Hasta ahora se han identificado dos isoformas, GSK3 α y GSK3 β (Woodgett JR., Trends Biochem. Sci. (1991), 16(5), 177-81). Ambas isoformas son constitutivamente activas en células especialmente latentes no proliferadoras.

10 A la GSK3 β le corresponde una importancia central dentro de la ruta de transducción de señal Wnt/Wingless. Esta representa uno de los sistemas de señal conservados evolutivamente más importantes. Las señales Wnt controlan procesos creadores de patrón muy tempranos durante la embriogénesis, inducen la formación del mesodermo y muchos órganos y controlan la proliferación y diferenciación de células madre (Wodarz A., Nusse R., Annu. Rev. Cell Dev. Biol. (1998), 14, 59-88; Kirstetter y col., Nat. Immunol. (2006), 7(10), 1048-56). La ruta de señal Wnt está
15 clasificada como intracelular, por lo que pueden controlarse los más distintos procesos. Dentro de la cascada de la Wnt la glucógeno sintasa cinasa 3 es un componente de un complejo multiproteína al que pertenece entre otras la molécula estructural axina, la proteína APC supresora de tumores así como el factor de transcripción β -catenina. La β -catenina es a este respecto el sustrato más importante de la GSK3 β . La consecuencia de esta fosforilación en la que interviene la GSK3 β es la descomposición proteosómica de la β -catenina. La inhibición de la actividad de la GSK3 β
20 conduce a una acumulación de la β -catenina en la célula con una subsiguiente translocación en el núcleo celular. Ahí funciona la β -catenina como un cofactor en complejos de transcripción y con ello es corresponsable de la expresión de genes diana definidos.

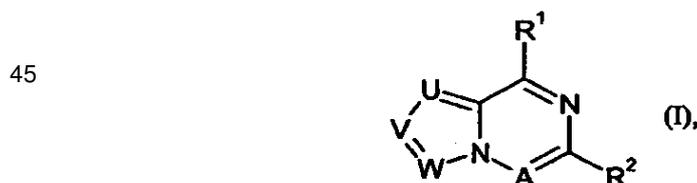
La radio o quimioterapia pertenecen a los métodos convencionales en la lucha contra el cáncer. Las dos formas de
25 terapia son inespecíficas en lo que se refiere a sus células diana, es decir se afectan no solo células tumorales sino también células proliferantes no transformadas. A estas células proliferantes no transformadas pertenecen también células precursoras hematopoyéticas que se desarrollan, entre otras, dando granulocitos neutrófilos. Una disminución significativa del número de neutrófilos se denomina neutropenia. Una neutropenia inducida por quimio o radioterapia da por resultado clínicamente una propensión a infecciones elevada. En una neutropenia marcada aumenta la morbilidad y en determinadas circunstancias también la mortalidad de una terapia (O'Brien y col., British Journal of Cancer (2006),
30 95, 1632 - 1636).

La inhibición de la actividad de la GSK3 conduce a una velocidad de proliferación y diferenciación incrementada de células madre hematopoyéticas y puede por consiguiente aprovecharse para la intervención terapéutica en lo relativo a una neutropenia inducida por terapia.

35 El documento WO99/064401 describe entre otras cosas imidazopirazinas como ligandos de receptor de somatostatina para el tratamiento de la diabetes. Los documentos WO2004/026877, US2006/183746, US2006/0106023 y WO2007/058873 describen el uso de imidazopirazinilaminas para el tratamiento del cáncer. Pirazolopirazinas e imidazopirazinas para el tratamiento del cáncer se dan a conocer en el documento WO2006/044687. El documento WO03/000693 reivindica imidazotriazinas como inhibidores de PDE-10 para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas. El documento WO 2007/145921 describe imidazopirazinas como
40 inhibidores de proteincinasa para el tratamiento del cáncer.

Es por consiguiente objetivo de la presente invención proporcionar nuevos compuestos como inhibidores de la GSK3 β para el tratamiento de enfermedades hematológicas, preferiblemente de neutropenia, en personas y animales.

Son objeto de la invención compuestos de la fórmula



en la que

o bien

- U representa N
 V representa CR¹²,
 W representa CH,
 A representa CR¹⁵,
- 5 o bien
 U representa CH,
 V representa CR¹²,
 W representa N,
 A representa CR¹⁵,
- 10 o bien
 U representa CR¹⁶,
 V representa N,
 W representa CR¹⁷,
 A representa N,
- 15 en las que
 R¹² representa hidrógeno, hidroxilo, amino, hidroxycarbonilo, aminocarbonilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquilamino C₁-C₄, alquilcarbonilo C₁-C₄, alcoxycarbonilo C₁-C₄, alquilaminocarbonilo C₁-C₄, alquilcarbonilamino C₁-C₄, alquilsulfonilamino C₁-C₄, heterociclilcarbonilo de 5 ó 6 miembros, -CH₂R¹³ o -CH₂CH₂R¹⁴, pudiendo estar el heterociclilcarbonilo substituido con 1 a 3 substituyentes, seleccionándose los substituyentes independientemente entre sí del grupo constituido por halógeno, oxo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquilamino C₁-C₄, alquilcarbonilo C₁-C₄, alcoxycarbonilo C₁-C₄ y alquilaminocarbonilo C₁-C₄.
- 20 y
 pudiendo estar alcoxi, alquilamino, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino y alquilsulfonilamino substituidos con un substituyente, seleccionándose el substituyente del grupo constituido por hidroxilo, amino, hidroxycarbonilo, aminocarbonilo, alcoxi C₁-C₄, alquilamino C₁-C₄, alcoxycarbonilo C₁-C₄, alquilaminocarbonilo C₁-C₄, alquilcarbonilamino C₁-C₄, heterociclilo de 5 ó 6 miembros y fenilo, pudiendo estar el fenilo substituido con 1 a 3 substituyentes, seleccionándose los substituyentes independientemente entre sí del grupo constituido por halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi,, aminocarbonilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquilamino C₁-C₄, alquilcarbonilo C₁-C₄, alcoxycarbonilo C₁-C₄, alquilaminocarbonilo C₁-C₄ y alquilcarbonilamino C₁-C₄,
- 25 y
 pudiendo estar el heterociclilo substituido con 1 a 3 substituyentes, seleccionándose los substituyentes independientemente entre sí del grupo constituido por halógeno, oxo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquilamino C₁-C₄, alquilcarbonilo C₁-C₄, alcoxycarbonilo C₁-C₄ y alquilaminocarbonilo C₁-C₄,
- 30 y
 en las que
 R¹³ representa hidroxilo, amino, ciano, hidroxycarbonilo, aminocarbonilo, alcoxi C₁-C₄, alquilamino C₁-C₄, alcoxycarbonilo C₁-C₄, alquilaminocarbonilo C₁-C₄, alquilcarbonilamino C₁-C₄, cicloalquilamino C₃-C₆ o heterociclilo de 5 ó 6 miembros,
- 35 y
 pudiendo estar alcoxi, alquilamino, alcoxycarbonilo, alquilaminocarbonilo, y alquilcarbonilamino substituidos con un substituyente, seleccionándose el substituyente del grupo constituido por hidroxilo, amino, hidroxycarbonilo, aminocarbonilo, alcoxi C₁-C₄, alquilamino C₁-C₄, alcoxycarbonilo C₁-C₄, alquilaminocarbonilo C₁-C₄ y alquilcarbonilamino C₁-C₄,
- 40 y
 pudiendo estar el heterociclilo substituido con 1 a 3 substituyentes, seleccionándose los substituyentes independientemente entre sí del grupo constituido por halógeno, oxo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquilamino C₁-C₄, alquilcarbonilo C₁-C₄, alcoxycarbonilo C₁-C₄ y alquilaminocarbonilo C₁-C₄,
- 45 y
 en las que
 R¹⁴ representa hidroxilo, amino, ciano, hidroxycarbonilo, aminocarbonilo, alcoxi C₁-C₄, alquilamino C₁-C₄,
- 50

alcoxicarbonilo C₁-C₄, alquilaminocarbonilo C₁-C₄, alquilcarbonilamino C₁-C₄ o heterociclilo de 5 ó 6 miembros, pudiendo estar alcoxi, alquilamino, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo y alquilcarbonilamino substituidos con un substituyente, seleccionándose el substituyente del grupo constituido por hidroxilo, amino, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, alcoxi C₁-C₄, alquilamino C₁-C₄, alcoxicarbonilo C₁-C₄, alquilaminocarbonilo C₁-C₄ y alquilcarbonilamino C₁-C₄,

y

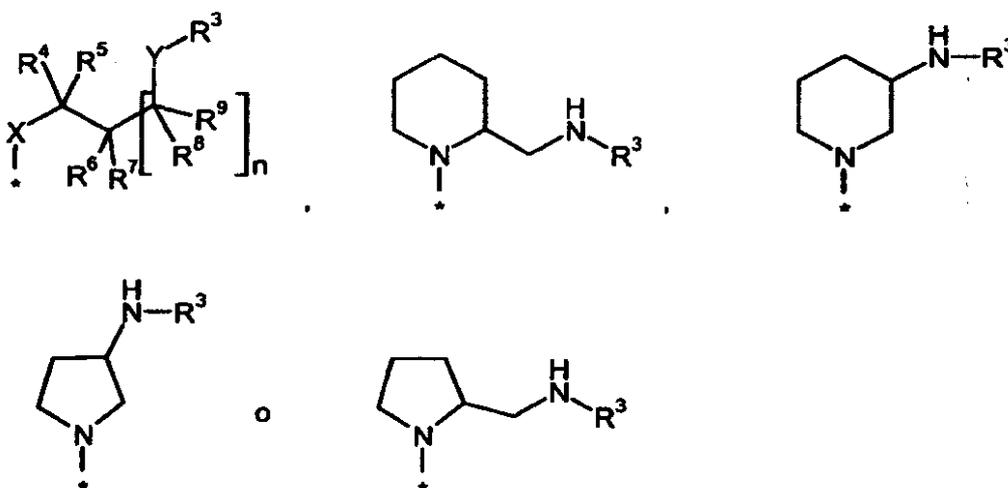
pudiendo estar el heterociclilo substituido con 1 a 3 substituyentes, seleccionándose los substituyentes independientemente entre sí del grupo constituido por halógeno, oxo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquilamino C₁-C₄, alquilcarbonilo C₁-C₄, alcoxicarbonilo C₁-C₄ y alquilaminocarbonilo C₁-C₄,

R¹⁵ representa hidrógeno, halógeno, ciano, trifluorometilo, alquilo C₁-C₃, metoxi, metililo o ciclopropilo,

R¹⁶ representa hidrógeno o metilo,

R¹⁷ representa hidrógeno o metilo,

R¹ representa un grupo de la fórmula



en las que

* significa el punto de enlace al heterociclo,

n representa el número 0 ó 1,

X representa NR¹⁰, S u O,

en donde R¹⁰ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₃ o ciclopropilo,

Y representa NR¹¹ o S,

en donde R¹¹ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₃ o ciclopropilo,

R³ representa 2-piridilo, pirimid-2-ilo, 2-aminopirimid-4-ilo, 2-(mono-alquilamino C₁-C₄)pirimid-4-ilo, 2-(mono-cicloalquilamino C₃-C₄)pirimid-4-ilo, piridazin-3(2H)-on-3-ilo, 1,3-oxazol-2-ilo, 1,3-oxazol-4-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,3-oxadiazol-4-ilo, 1,3-tiazol-2-ilo, 1,3-tiazol-4-ilo, 1H-1,2,4-triazol-5-ilo, 2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on-5-ilo o 1,2-pirazol-5-ilo,

estando 2-piridilo, pirimid-2-ilo, 1,3-oxazol-2-ilo, 1,3-oxazol-4-ilo, 1,3-tiazol-2-ilo y 1,3-tiazol-4-ilo substituidos con 1 ó 2 substituyentes, seleccionándose los substituyentes independientemente entre sí del grupo constituido por halógeno, ciano, nitro, amino, trifluorometilo, trifluorometoxi, aminocarbonilo, trifluorometilcarbonilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquilamino C₁-C₄, cicloalquilamino C₃-C₄, alquilcarbonilo C₁-C₄, alcoxicarbonilo C₁-C₄, alquilaminocarbonilo C₁-C₄ y cicloalquilcarbonilo C₃-C₆,

pudiendo estar alquilo, alcoxi, alquilamino, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, y cicloalquilcarbonilo substituidos con un substituyente, seleccionándose el substituyente del grupo constituido por halógeno, ciano, hidroxilo, amino, trifluorometilo y cicloalquilo C₃-C₆,

y

pudiendo estar 2-aminopirimid-4-ilo, 2-(mono-alquilamino C₁-C₄)pirimid-4-ilo, 2-(mono-cicloalquilamino C₃-C₄)pirimid-4-ilo, piridazin-3(2H)-on-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,3-oxadiazol-4-ilo, 1H-1,2,4-triazol-5-ilo, 2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on-5-ilo y 1,2-pirazol-5-ilo substituidos con un substituyente, seleccionándose el substituyente del grupo constituido por halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, aminocarbonilo, trifluorometilcarbonilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquilamino C₁-C₄, cicloalquilamino C₃-C₄, alcoxicarbonilo C₁-C₄, alquilaminocarbonilo C₁-C₄ y cicloalquilcarbonilo C₃-C₆,

R⁴ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₃ o ciclopropilo,

R⁵ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₃,

R⁶ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₃ o ciclopropilo,

R⁷ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₃,

R⁸ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₃ o ciclopropilo,

R⁹ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₃,

5

R² representa arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 10 miembros,

pudiendo estar arilo y heteroarilo substituidos con 1 a 3 substituyentes, seleccionándose los substituyentes independientemente entre sí del grupo constituido por hidroxilo, hidroximetilo, amino, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, aminocarbonilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alcoximetilo C₁-C₄, alquilamino C₁-C₄, alquilaminometilo C₁-C₄, alquilcarbonilo C₁-C₄, alcoxycarbonilo C₁-C₄, alquilaminocarbonilo C₁-C₄, alquilcarbonilamino C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₄, alquilsulfonilamino C₁-C₄, alquilaminosulfonilo C₁-C₄, fenilo, benciloxi, heterociclilo de 5 ó 6 miembros, heterociclicarbonilo de 5 ó 6 miembros, heterociclicilmetilo de 5 ó 6 miembros y heteroarilo de 5 ó 6 miembros,

10

pudiendo estar fenilo, benciloxi, heterociclilo, heterociclicarbonilo, heterociclicilmetilo y heteroarilo substituidos con 1 a 3 substituyentes, seleccionándose los substituyentes independientemente entre sí del grupo constituido por halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, aminocarbonilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquilamino C₁-C₄, alquilcarbonilo C₁-C₄, alcoxycarbonilo C₁-C₄, alquilaminocarbonilo C₁-C₄ y alquilcarbonilamino C₁-C₄, o dos de los substituyentes en el arilo junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un 1,3-dioxolano o 1,4-dioxano,

15

20 y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

Son compuestos conforme a la invención los compuestos de la fórmula (I) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, así como los compuestos comprendidos por la fórmula (I) indicados a continuación como ejemplo(s) de realización y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, en tanto que los compuestos comprendidos por la fórmula (I) indicados a continuación no sean ya sales, solvatos y solvatos de las sales.

25

Los compuestos conforme a la invención pueden existir dependiendo de su estructura en formas estereoisómeras (enantiómeros, diastereómeros). La invención comprende por consiguiente los enantiómeros o diastereómeros y sus respectivas mezclas. A partir de tales mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros pueden aislarse de modo conocido los componentes estereoisómeros unitarios.

30

En tanto los compuestos conforme a la invención puedan presentarse en formas tautómeras, la presente invención comprende todas las formas tautómeras.

Como sales son preferidas en el marco de la presente invención sales fisiológicamente inocuas de los compuestos conforme a la invención. Sin embargo también están comprendidas sales que por sí mismas no son adecuadas para aplicaciones farmacéuticas pero que por ejemplo pueden utilizarse para el aislamiento o purificación de los compuestos conforme a la invención.

35

Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos conforme a la invención comprenden sales de adición de ácido de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, p.ej. sales del ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.

40

Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos conforme a la invención comprenden también sales de bases habituales, como por ejemplo y preferentemente sales de metales alcalinos (p.ej. sales de sodio o potasio), sales de metales alcalinotérreos (p.ej. sales de magnesio o calcio) y sales de amonio, derivadas del amoniaco o de aminas orgánicas con 1 a 16 átomos de C, como por ejemplo y preferentemente etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitlohexilamina, dimetilaminoetanol, 45 procaína, dibencilamina, N-metilmorfolina, arginina, lisina, etilendiamina, N-metilpiperidina y colina.

Como solvatos se designan en el marco de la invención aquellas formas de los compuestos conforme a la invención que en estado sólido o líquido forman por coordinación con moléculas de disolvente un complejo. Los hidratos son una forma especial de los solvatos en los que la coordinación tiene lugar con agua.

50

En el marco de la presente invención los substituyentes, en tanto no se especifique otra cosa, tienen el siguiente significado:

Alquilo per se y "alc" y "alquil" en alcoxi, alquilamino, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilsulfonilo, alquilsulfonilamino y alquilaminosulfonilo representan un resto alquilo lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono, a modo de ejemplo y preferentemente metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo,

n-butilo y terc-butilo.

Alcoxi representa a modo de ejemplo y preferentemente metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi y terc-butoxi.

5 Alquilamino representa un resto alquilamino con uno o dos (seleccionados independientemente entre sí) sustituyentes alquilo, a modo de ejemplo y preferentemente metilamino, etilamino, n-propilamino, iso-propilamino, terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino, N-etil-N-metilamino, N-metil-N-n-propilamino, N-iso-propil-N-n-propilamino y N-terc-butil-N-metilamino. Alquilamino C₁-C₄ representa por ejemplo un resto monoalquilamino con 1 a 4 átomos de carbono o un resto dialquilamino con respectivamente 1 a 4 átomos de carbono por sustituyente alquilo.

10 Mono-alquilamino representa un resto alquilamino con un sustituyente alquilo lineal o ramificado, a modo de ejemplo y preferentemente metilamino, etilamino, n-propilamino, iso-propilamino y terc-butilamino.

Mono-cicloalquilamino representa un resto cicloalquilamino con un sustituyente cicloalquilo, y el otro sustituyente en el resto amino es hidrógeno, a modo de ejemplo y preferentemente ciclopropilamino y ciclobutilamino.

Alquilcarbonilo representa a modo de ejemplo y preferentemente metilcarbonilo, etilcarbonilo, n-propilcarbonilo, iso-propilcarbonilo, n-butilcarbonilo y terc-butilcarbonilo,

15 Alcoxycarbonilo representa a modo de ejemplo y preferentemente metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, n-propoxycarbonilo, iso-propoxycarbonilo, n-butoxycarbonilo y terc-butoxycarbonilo,

20 Alquilaminocarbonilo representa un resto alquilaminocarbonilo con uno o dos (seleccionados independientemente entre sí) sustituyentes alquilo, a modo de ejemplo y preferentemente metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, n-propilaminocarbonilo, iso-propilaminocarbonilo, terc-butilaminocarbonilo, N,N-dimetilaminocarbonilo, N,N-dietilaminocarbonilo, N-etil-N-metilaminocarbonilo, N-metil-N-n-propilaminocarbonilo, N-iso-propil-N-n-propilaminocarbonilo y N-terc-butil-N-metilaminocarbonilo. Alquilaminocarbonilo C₁-C₄ representa por ejemplo un resto monoalquilaminocarbonilo con 1 a 4 átomos de carbono o un resto dialquilaminocarbonilo con respectivamente 1 a 4 átomos de carbono por sustituyente alquilo.

25 Alquilcarbonilamino representa a modo de ejemplo y preferentemente metilcarbonilamino, etilcarbonilamino, n-propilcarbonilamino, iso-propilcarbonilamino, n-butilcarbonilamino y terc-butilcarbonilamino.

Alquilsulfonilo representa a modo de ejemplo y preferentemente metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo, iso-propilsulfonilo, n-butilsulfonilo y terc-butilsulfonilo.

30 Alquilaminosulfonilo representa un resto alquilaminosulfonilo con uno o dos (seleccionados independientemente entre sí) sustituyentes alquilo, a modo de ejemplo y preferentemente metilaminosulfonilo, etilaminosulfonilo, n-propilaminosulfonilo, iso-propilaminosulfonilo, terc-butilaminosulfonilo, N,N-dimetilaminosulfonilo, N,N-dietilaminosulfonilo, N-etil-N-metilaminosulfonilo, N-metil-N-n-propilaminosulfonilo, N-iso-propil-N-n-propilaminosulfonilo y N-terc-butil-N-metilaminosulfonilo. Alquilaminosulfonilo C₁-C₄ representa por ejemplo un resto monoalquilaminosulfonilo con 1 a 4 átomos de carbono o un resto dialquilaminosulfonilo con respectivamente 1 a 4 átomos de carbono por sustituyente alquilo.

35 Alquilsulfonilamino representa a modo de ejemplo y preferentemente metilsulfonilamino, etilsulfonilamino, n-propilsulfonilamino, iso-propilsulfonilamino, n-butilsulfonilamino y terc-butilsulfonilamino.

Cicloalquilo 1 representa un grupo cicloalquilo monocíclico con, por regla general, 3 a 6 átomos de carbono, a modo de ejemplo y preferentemente como cicloalquilo son de mencionar ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

40 Cicloalquilamino representa un resto cicloalquilamino con un sustituyente cicloalquilo, y el otro sustituyente en el resto amino es hidrógeno o un resto alquilo, a modo de ejemplo y preferentemente ciclopropilamino, ciclobutilamino, N-ciclopropil-N-metilamino y N-ciclobutil-N-metilamino.

45 Heterociclilo representa un resto heterocíclico monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo y hasta 3, preferentemente hasta 2, heteroátomos y/o heterogrupos de la serie N, O, S, SO, SO₂, en el que un átomo de nitrógeno también puede formar un N-óxido. Los restos heterociclilo pueden ser saturados o parcialmente insaturados. Preferentemente son restos heterociclilo de 5 o 6 miembros, monocíclicos saturados con hasta 2 heteroátomos de la serie O, N y S, a modo de ejemplo y preferentemente pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, pirrolinilo, tetrahidrofurano, tetrahidrotienilo, piranilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, tiopiranilo, morfolin-1-ilo, morfolin-2-ilo, morfolin-3-ilo, piperazin-1-ilo, piperazin-2-ilo.

Heteroarilo representa un resto aromático, mono o bicíclico con, por regla general, 5 a 10, preferentemente 5 ó 6,

átomos de anillo y hasta 5, preferentemente hasta 4, heteroátomos de la serie S, O, y N, en el que un átomo de nitrógeno también puede formar un N-óxido, a modo de ejemplo y preferentemente tienilo, furilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, indolilo, indazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo.

5 Halogeno representa flúor, cloro, bromo y yodo, preferentemente flúor y cloro.

En las fórmulas del grupo que puede representar R¹, el punto final de la línea, junto a la que está el respectivo un *, no representa un átomo de carbono o un grupo CH₂, sino que es parte integrante del enlace con el átomo al que está unido R¹.

Son preferidos compuestos de la fórmula (I) en la que

10 o bien

U representa N

V representa CR¹²,

W representa CH,

A representa CR¹⁵,

15 o bien

U representa CH,

V representa CR¹²,

W representa N,

A representa CR¹⁵,

20 o bien

U representa CR¹⁶,

V representa N,

W representa CR¹⁷,

A representa N,

25 en las que

R¹² representa hidrógeno, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquilamino C₁-C₄, alquilcarbonilo C₁-C₄, alcoxicarbonilo C₁-C₄, alquilaminocarbonilo C₁-C₄, alquilcarbonilamino C₁-C₄, heterociclilcarbonilo de 5 ó 6 miembros, -CH₂R¹³ o -CH₂CH₂R¹⁴,

30 pudiendo estar el heterociclilcarbonilo substituido con 1 a 3 substituyentes, seleccionándose los substituyentes independientemente entre sí del grupo constituido por oxo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquilamino C₁-C₄, alquilcarbonilo C₁-C₄, alcoxicarbonilo C₁-C₄ y alquilaminocarbonilo C₁-C₄.

y

pudiendo estar alcoxi, alquilamino, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo y alquilcarbonilamino substituidos con un substituyente, seleccionándose el substituyente del grupo constituido por hidroxí, amino, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, alcoxi C₁-C₄, alquilamino C₁-C₄ y heterociclilo de 5 ó 6 miembros,

35 pudiendo estar el heterociclilo substituido con 1 a 2 substituyentes, seleccionándose los substituyentes independientemente entre sí del grupo constituido por oxo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquilamino C₁-C₄, alquilcarbonilo C₁-C₄, alcoxicarbonilo C₁-C₄ y alquilaminocarbonilo C₁-C₄,

y

40 en las que

R¹³ representa hidroxí, amino, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, alcoxi C₁-C₄, alquilamino C₁-C₄, alcoxicarbonilo C₁-C₄, alquilaminocarbonilo C₁-C₄, alquilcarbonilamino C₁-C₄, cicloalquilamino C₃-C₆ o heterociclilo de 5 ó 6 miembros, pudiendo estar alcoxi, alquilamino, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, y alquilcarbonilamino substituidos con un substituyente, seleccionándose el substituyente del grupo constituido por hidroxí, amino, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, alcoxi C₁-C₄, alquilamino C₁-C₄, alcoxicarbonilo C₁-C₄, alquilaminocarbonilo C₁-C₄ y alquilcarbonilamino C₁-C₄,

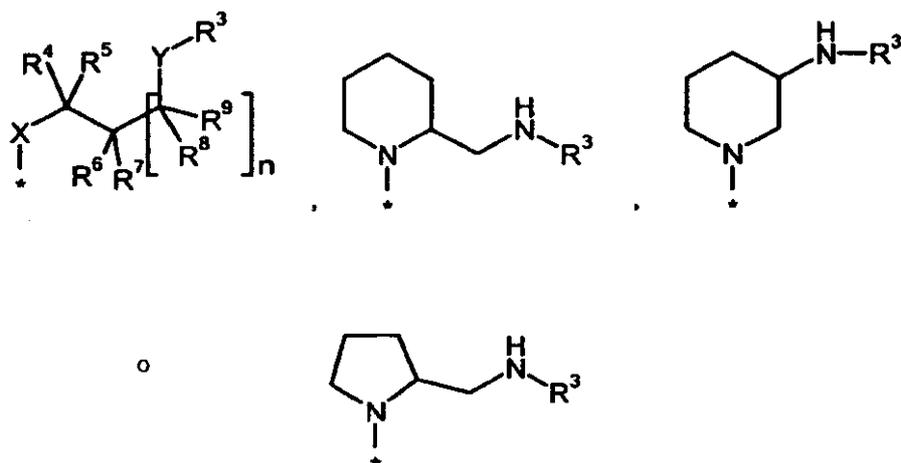
45

y
 pudiendo estar el heterociclilo substituido con 1 a 2 substituyentes, seleccionándose los substituyentes independientemente entre sí del grupo constituido por oxo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquilamino C₁-C₄, alquilcarbonilo C₁-C₄, alcoxicarbonilo C₁-C₄ y alquilaminocarbonilo C₁-C₄,

5 y
 en las que
 R¹⁴ representa hidroxí, amino, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, alcoxi C₁-C₄, alquilamino C₁-C₄, alcoxicarbonilo C₁-C₄, alquilaminocarbonilo C₁-C₄, alquilcarbonilamino C₁-C₄ o heterociclilo de 5 ó 6 miembros, pudiendo estar alcoxi, alquilamino, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo y alquilcarbonilamino substituidos con un substituyente, seleccionándose el substituyente del grupo constituido por hidroxí, amino, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, alcoxi C₁-C₄, alquilamino C₁-C₄, alcoxicarbonilo C₁-C₄, alquilaminocarbonilo C₁-C₄ y alquilcarbonilamino C₁-C₄,

10 y
 pudiendo estar el heterociclilo substituido con 1 a 2 substituyentes, seleccionándose los substituyentes independientemente entre sí del grupo constituido por oxo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquilamino C₁-C₄, alquilcarbonilo C₁-C₄, alcoxicarbonilo C₁-C₄ y alquilaminocarbonilo C₁-C₄,
 R¹⁵ representa hidrógeno, halógeno, ciano o trifluorometilo,
 R¹⁶ representa hidrógeno o metilo,
 R¹⁷ representa hidrógeno o metilo,

20 R¹ representa un grupo de la fórmula



40 en las que
 * significa el punto de enlace al heterociclo,
 n representa el número 0 ó 1,
 X representa NR¹⁰, S u O,
 en donde R¹⁰ representa hidrógeno o metilo,
 45 Y representa NR¹¹ o S,
 en donde R¹¹ representa hidrógeno o metilo,
 R³ representa 2-piridilo, pirimid-2-ilo, 2-aminopirimid-4-ilo, 1,3-oxazol-2-ilo, 1,3-oxazol-4-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,3-oxadiazol-4-ilo, 1,3-tiazol-2-ilo, 1,3-tiazol-4-ilo,
 estando 2-piridilo, pirimid-2-ilo, 1,3-oxazol-2-ilo, 1,3-oxazol-4-ilo, 1,3-tiazol-2-ilo y 1,3-tiazol-4-ilo substituidos con 1 ó 2 substituyentes, seleccionándose los substituyentes independientemente entre sí del grupo constituido por halógeno, ciano, nitro, amino, trifluorometilo, trifluorometoxi, aminocarbonilo, trifluorometilcarbonilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, alquilamino C₁-C₄, metilcarbonilo, etilcarbonilo, ciclopropilcarbonilo, metoxicarbonilo y etoxicarbonilo,

50 y
 pudiendo estar 2-aminopirimid-4-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo y 1,2,3-oxadiazol-4-ilo substituidos con un substituyente, seleccionándose el substituyente del grupo constituido por halógeno, ciano, nitro, amino, trifluorometilo, trifluorometoxi, aminocarbonilo, trifluorometilcarbonilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, alquilamino C₁-C₄, metilcarbonilo, etilcarbonilo, ciclopropilcarbonilo, metoxicarbonilo y etoxicarbonilo,
 R⁴ representa hidrógeno o metilo,
 55 R⁵ representa hidrógeno o metilo,
 60 R⁶ representa hidrógeno o metilo,

R⁷ representa hidrógeno o metilo,

R⁸ representa hidrógeno o metilo,

R⁹ representa hidrógeno o metilo,

- 5 R² representa arilo C₆-C₁₀, tienilo, furilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, indolilo, indazolilo, quinolinilo, benzofuranilo o benzoxazolilo, pudiendo estar arilo, tienilo, furilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, indolilo, indazolilo, quinolinilo, benzofuranilo o benzoxazolilo substituidos con 1 a 3 substituyentes, seleccionándose los substituyentes independientemente entre sí del grupo constituido por
- 10 hidroxilo, hidroximetilo, amino, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, aminocarbonilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alcoximetilo C₁-C₄, alquilamino C₁-C₄, alquilaminometilo C₁-C₄, alquilcarbonilo C₁-C₄, alcoxycarbonilo C₁-C₄, alquilaminocarbonilo C₁-C₄, alquilcarbonilamino C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₄, alquilsulfonilamino C₁-C₄, alquilaminosulfonilo C₁-C₄, fenilo, benciloxi, heterociclilo de 5 ó 6 miembros, heterociclicarbonilo de 5 ó 6 miembros, heterociclicilmetilo de 5 ó 6 miembros y heteroarilo de 5 ó 6 miembros,
- 15 pudiendo estar fenilo, benciloxi, heterociclilo, heterociclicarbonilo, heterociclicilmetilo y heteroarilo substituidos con 1 a 3 substituyentes, seleccionándose los substituyentes independientemente entre sí del grupo constituido por halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, aminocarbonilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquilamino C₁-C₄, alquilcarbonilo C₁-C₄, alcoxycarbonilo C₁-C₄, alquilaminocarbonilo C₁-C₄ y alquilcarbonilamino C₁-C₄,

y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

- 20 Son también preferidos compuestos de la fórmula (I) en la que

o bien

U representa N

V representa CR¹²,

W representa CH,

- 25 A representa CR¹⁵,

o bien

U representa CH,

V representa CR¹²,

W representa N,

- 30 A representa CR¹⁵,

o bien

U representa CR¹⁶,

V representa N,

W representa CR¹⁷,

- 35 A representa N,

en las que

R¹² representa hidrógeno, hidroxycarbonilo, aminocarbonilo, metilo, etilo, alquilcarbonilo C₁-C₄, alcoxycarbonilo C₁-C₄, alquilaminocarbonilo C₁-C₄, alquilcarbonilamino C₁-C₄, pirrolidinilcarbonilo, piperidinilcarbonilo, piperazinilcarbonilo, morfolinilcarbonilo o -CH₂R¹³,

- 40 pudiendo estar pirrolidinilcarbonilo, piperidinilcarbonilo, piperazinilcarbonilo y morfolinilcarbonilo substituidos con 1 a 2 substituyentes, seleccionándose los substituyentes independientemente entre sí del grupo constituido por oxo, metilo y etilo,

y

- 45 pudiendo estar alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo C₂-C₄ y alquilaminocarbonilo C₂-C₄, substituidos con un substituyente, seleccionándose el substituyente del grupo constituido por hidroxilo, amino, alquilamino C₁-C₄, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo, pudiendo estar pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo substituidos con 1 a 2 substituyentes,

seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo constituido por oxo, metilo y etilo,
y

en las que

R¹³ representa hidroxilo, amino, hidroxycarbonilo, aminocarbonilo, alcoxi C₁-C₄, alquilamino C₁-C₄, pirrolidinilo,
5 piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo

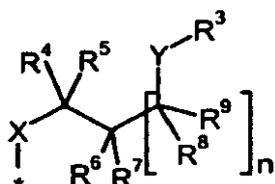
pudiendo estar pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo sustituidos con 1 a 2 sustituyentes,
seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo constituido por oxo, metilo y etilo,

R¹⁵ representa hidrógeno,

R¹⁶ representa hidrógeno o metilo,

R¹⁷ representa hidrógeno o metilo,

R¹ representa un grupo de la fórmula



en la que

* significa el punto de enlace al heterociclo,

n representa el número 0,

X representa NR¹⁰,

en donde R¹⁰ representa hidrógeno,

Y representa NR¹¹,

en donde R¹¹ representa hidrógeno o metilo,

R³ representa 2-piridilo, pirimid-2-ilo, 2-aminopirimid-4-ilo, 1,3-tiazol-2-ilo o 1,3-tiazol-4-ilo,

estando 2-piridilo, pirimid-2-ilo, 1,3-tiazol-2-ilo y 1,3-tiazol-4-ilo sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes,
seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo constituido por flúor, cloro, ciano,
nitro, amino y trifluorometilo,

y

pudiendo estar 2-aminopirimid-4-ilo sustituido con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo
constituido por flúor, cloro, ciano, nitro, amino y trifluorometilo,

R⁴ representa hidrógeno,

R⁵ representa hidrógeno o metilo,

R⁶ representa hidrógeno,

R⁷ representa hidrógeno o metilo,

R⁸ representa hidrógeno,

R⁹ representa hidrógeno o metilo,

R² representa fenilo, tienilo, pirazolilo o piridilo,

pudiendo estar fenilo, tienilo, pirazolilo y piridilo sustituidos con 1 a 2 sustituyentes, seleccionándose los
sustituyentes independientemente entre sí del grupo constituido por halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi,
aminocarbonilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alcoxycarbonilo C₁-C₄, alquilaminocarbonilo C₁-C₄, pirrolidinilo,
piperidinilo, morfolinilo y morfolinilcarbonilo,

y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

Son especialmente preferidos compuestos de la fórmula (I) en la que

o bien

U representa N

V representa CR¹²,

W representa CH,

A representa CR¹⁵,

o bien

U representa CH,
 V representa CR¹²,
 W representa N,
 A representa CR¹⁵,

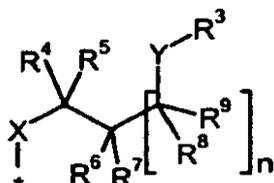
5 o bien

U representa CR¹⁶,
 V representa N,
 W representa CR¹⁷,
 A representa N,

10 en las que
 R¹² representa hidrógeno, hidroxicarbonilo, metilo, etilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo
 C₁-C₄, piperidinilcarbonilo, o morfolinilcarbonilo,
 pudiendo estar piperidinilcarbonilo y morfolinilcarbonilo substituidos con un substituyente, seleccionándose el
 15 substituyente del grupo constituido por metilo y etilo,
 y
 pudiendo estar alquilaminocarbonilo C₂-C₄ substituido con un substituyente, seleccionándose el substituyente
 del grupo constituido por alquilamino C₁-C₄, piperazinilo y morfolinilo,
 pudiendo estar piperazinilo y morfolinilo substituidos con un substituyente, seleccionándose el substituyente del
 grupo constituido por metilo y etilo,
 20 R¹⁵ representa hidrógeno,
 R¹⁶ representa metilo,
 R¹⁷ representa metilo,

R¹ representa un grupo de la fórmula

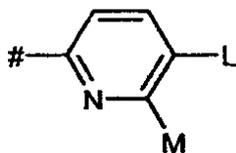
25



30

en la que
 * significa el punto de enlace al heterociclo,
 35 n representa el número 0,
 X representa NR¹⁰,
 en donde R¹⁰ representa hidrógeno,
 Y representa NR¹¹,
 en donde R¹¹ representa hidrógeno o metilo,
 40 R³ representa un grupo de la fórmula

45



en la que
 # significa el punto de enlace a Y
 50 L representa ciano, nitro o trifluorometilo,
 M representa hidrógeno,
 R⁴ representa hidrógeno,
 R⁵ representa hidrógeno o metilo,
 R⁶ representa hidrógeno,

R⁷ representa hidrógeno o metilo,
 R⁸ representa hidrógeno,
 R⁹ representa hidrógeno,

5 R² representa fenilo,
 pudiendo estar el fenilo substituido con 1 a 2 substituyentes, seleccionándose los substituyentes independientemente entre sí del grupo constituido por flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C₁-C₃, metoxi, metoxicarbonilo y etoxicarbonilo,

y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

10 Son también preferidos compuestos de la fórmula (I) en la que U representa N, V representa CR¹², W representa CH y A representa CH, o U representa CH, V representa CR¹², W representa N y A representa CH, o U representa CR¹⁶, V representa N, W representa CR¹⁷ y A representa N,

en las que

15 R¹² representa hidrógeno, hidroxicarbonilo, metilo, etilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₄, piperidinilcarbonilo o morfolinilcarbonilo,
 pudiendo estar piperidinilcarbonilo y morfolinilcarbonilo substituidos con un substituyente, seleccionándose el substituyente del grupo constituido por metilo y etilo,

20 y
 pudiendo estar alquilaminocarbonilo C₂-C₄ substituido con un substituyente, seleccionándose el substituyente del grupo constituido por alquilamino C₁-C₄, piperazinilo y morfolinilo,
 pudiendo estar piperazinilo y morfolinilo substituidos con un substituyente, seleccionándose el substituyente del grupo constituido por metilo y etilo,

R¹⁶ representa metilo,

y

25 R¹⁷ representa metilo.

Son también preferidos compuestos de la fórmula (I) en la que U representa N, V representa CR¹², W representa CH y A representa CH,

en las que

30 R¹² representa hidrógeno, hidroxicarbonilo, metilo, etilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₄, piperidinilcarbonilo o morfolinilcarbonilo,
 pudiendo estar piperidinilcarbonilo y morfolinilcarbonilo substituidos con un substituyente, seleccionándose el substituyente del grupo constituido por metilo y etilo,

35 y
 pudiendo estar alquilaminocarbonilo C₂-C₄ substituido con un substituyente, seleccionándose el substituyente del grupo constituido por alquilamino C₁-C₄, piperazinilo y morfolinilo,
 pudiendo estar piperazinilo y morfolinilo substituidos con un substituyente, seleccionándose el substituyente del grupo constituido por metilo y etilo.

Son también preferidos compuestos de la fórmula (I) en la que U representa CH, V representa CR¹², W representa N y A representa CH,

40 en las que

R¹² representa hidrógeno, hidroxicarbonilo, metilo, etilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₄, piperidinilcarbonilo o morfolinilcarbonilo,
 pudiendo estar piperidinilcarbonilo y morfolinilcarbonilo substituidos con un substituyente, seleccionándose el substituyente del grupo constituido por metilo y etilo,

45 y
 pudiendo estar alquilaminocarbonilo C₂-C₄ substituido con un substituyente, seleccionándose el substituyente del grupo constituido por alquilamino C₁-C₄, piperazinilo y morfolinilo,
 pudiendo estar piperazinilo y morfolinilo substituidos con un substituyente, seleccionándose el substituyente del grupo constituido por metilo y etilo.

50 Son también preferidos compuestos de la fórmula (I) en la que U representa CR¹⁶, V representa N, W representa CR¹⁷ y A representa N, en las que R¹⁶ y R¹⁷ representan metilo.

Son también preferidos compuestos de la fórmula (I) en la que R¹ representa -NHCH₂CH₂-R³, representando R³ 5-

cianopirid-2-ilo.

Son también preferidos compuestos de la fórmula (I) en la que n representa el número 0.

Son también preferidos compuestos de la fórmula (I) en la que X representa NR^{10} , representando R^{10} hidrógeno.

Son también preferidos compuestos de la fórmula (I) en la que Y representa NR^{11} , representando R^{11} hidrógeno.

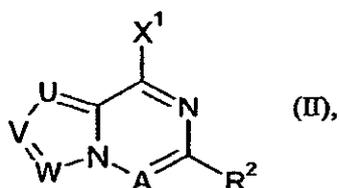
5 Son también preferidos compuestos de la fórmula (I) en la que R^3 representa 5-cianopirid-2-ilo.

Son también preferidos compuestos de la fórmula (I) en la que R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 representan hidrógeno.

Es además objeto de la invención un procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula (I), o de sus sales, sus solvatos o de los solvatos de sus sales, en el que

[A] los compuestos de la fórmula

10



en la que

15 A, U, V y R^2 tienen el significado anteriormente indicado,

y

X^1 representa halógeno, preferentemente cloro o flúor,

se hacen reaccionar con compuestos de la fórmula



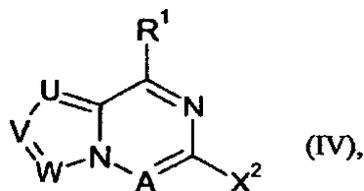
20 en la que

R^1 tiene el significado anteriormente indicado,

o

[B] los compuestos de la fórmula

25



en la que

R^1 tiene el significado anteriormente indicado,

30 y

A representa CR^{15} ,

en donde R^{15} tiene el significado anteriormente indicado,

U representa N,

V representa CR^{12} ,

35 en donde R^{12} tiene el significado anteriormente indicado,

W representa CH,

X^2 representa yodo, bromo, cloro o trifluorometanosulfonylo, preferentemente yodo o bromo,

se hacen reaccionar con compuestos de la fórmula



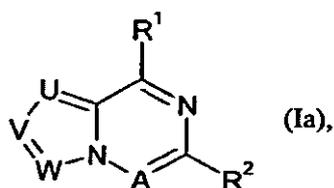
5 en la que

R^2 tiene el significado anteriormente indicado, y

Q representa $-B(OH)_2$, un éster de ácido borónico, preferentemente éster pinacólico de ácido borónico, o $-BF_3 \cdot K^+$,

en condiciones de acoplamiento de Suzuki para obtener compuestos de la fórmula

10



en la que

R^1 y R^2 tienen el significado anteriormente indicado,

15 y

A representa CR^{15} ,

en donde R^{15} tiene el significado anteriormente indicado,

U representa N,

V representa CR^{12} ,

20 en donde R^{12} tiene el significado anteriormente indicado,

W representa CH.

Los compuestos de la fórmula (Ia) son una cantidad parcial de los compuestos de la fórmula (I).

25 La reacción conforme al procedimiento [A] se realiza en general en disolventes inertes, dado el caso en presencia de una base, dado el caso en un microondas, preferiblemente en un intervalo de temperaturas de 50°C a 200°C a de presión normal a 300 kPa.

Son bases por ejemplo carbonatos alcalinos, como p.ej. carbonato de sodio, de potasio o de cesio, o bases orgánicas como trialkilaminas, p.ej. trietilamina, N-metilmorfolina, N-metilpiperidina, 4-dimetilaminopiridina o diisopropiletilamina, u otras bases como por ejemplo hidruro de sodio o terc-butolato de potasio, prefiriéndose la diisopropiletilamina o el hidruro de sodio.

30 Son disolventes inertes por ejemplo hidrocarburos halogenados como cloruro de metileno o triclorometileno, alcoholes como metanol, etanol, n-propanol o isopropanol, o éteres como dioxano o tetrahidrofurano, u otros disolventes como por ejemplo dimetilsulfóxido, dimetilformamida o N-metilpirrolidona, o mezclas de estos disolventes, siendo preferidos el isopropanol o el dimetilsulfóxido.

35 La reacción conforme al procedimiento [B] se realiza en general en disolventes inertes, en presencia de un catalizador, dado el caso en presencia de un reactivo adicional, dado el caso en un microondas, preferiblemente en un intervalo de temperaturas de temperatura ambiente a 150°C a de presión normal a 300 kPa.

40 Son catalizadores por ejemplo para las condiciones de reacción de Suzuki catalizadores de paladio habituales, son preferidos catalizadores como p.ej. diclorobis(trifenilfosfina)-paladio, tetraquis trifenilfosfinapaladio(0), acetato de paladio(II)/trisciclohexilfosfina, cloruro de bis-(difenilfosfanoferrrocenil)-paladio(II), dímero de 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-iliden(1,4-naftoquinona)paladio, alil(cloro)(1,3-dimesitil-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-iliden)-paladio o acetato de paladio(II)/díciclohexil-(2',4',6'-trisisopropil-bifenil-2-il)-fosfina. Como fuente de paladio puede

utilizarse también tris(dibencilidenacetona)dipaladio.

Son reactivos adicionales por ejemplo acetato de potasio, carbonato de cesio, potasio o sodio, terc-butolato de potasio, fluoruro de cesio o fosfato de potasio, son preferidos reactivos de adición como p.ej. acetato de potasio y/o solución acuosa de carbonato de sodio.

- 5 Son disolventes inertes por ejemplo éteres como dioxano, tetrahidrofurano o 1,2-dimetoxietano, hidrocarburos como benceno, xileno o tolueno, o carboxamidas como dimetilformamida o dimetilacetamida, alquilsulfóxidos como dimetilsulfóxido, o N-metilpirrolidona o acetonitrilo, o mezclas de los disolventes con alcoholes como metanol o etanol y/o agua, siendo el preferido el dioxano o acetonitrilo o una mezcla de uno de estos disolventes con agua.

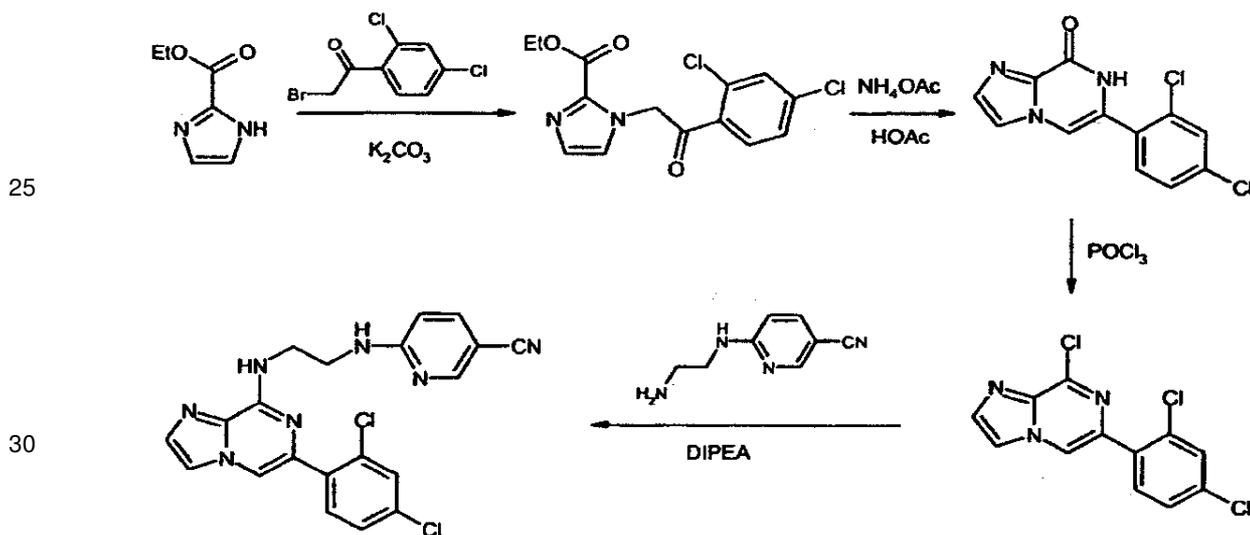
10 Los compuestos de las fórmulas (II) y (IV) son conocidos, pueden sintetizarse por procedimientos conocidos a partir de los correspondientes compuestos de partida o pueden prepararse de forma análoga a los procedimientos descritos en la parte de Ejemplos (Ejemplo 3A a 5A, Ejemplo 9A, Ejemplo 10A a 12A y Ejemplo 13A a 16A) o análogamente a J. Org. Chem. (2005), 70 (18), 7331-7337 y al documento WO 03/000693.

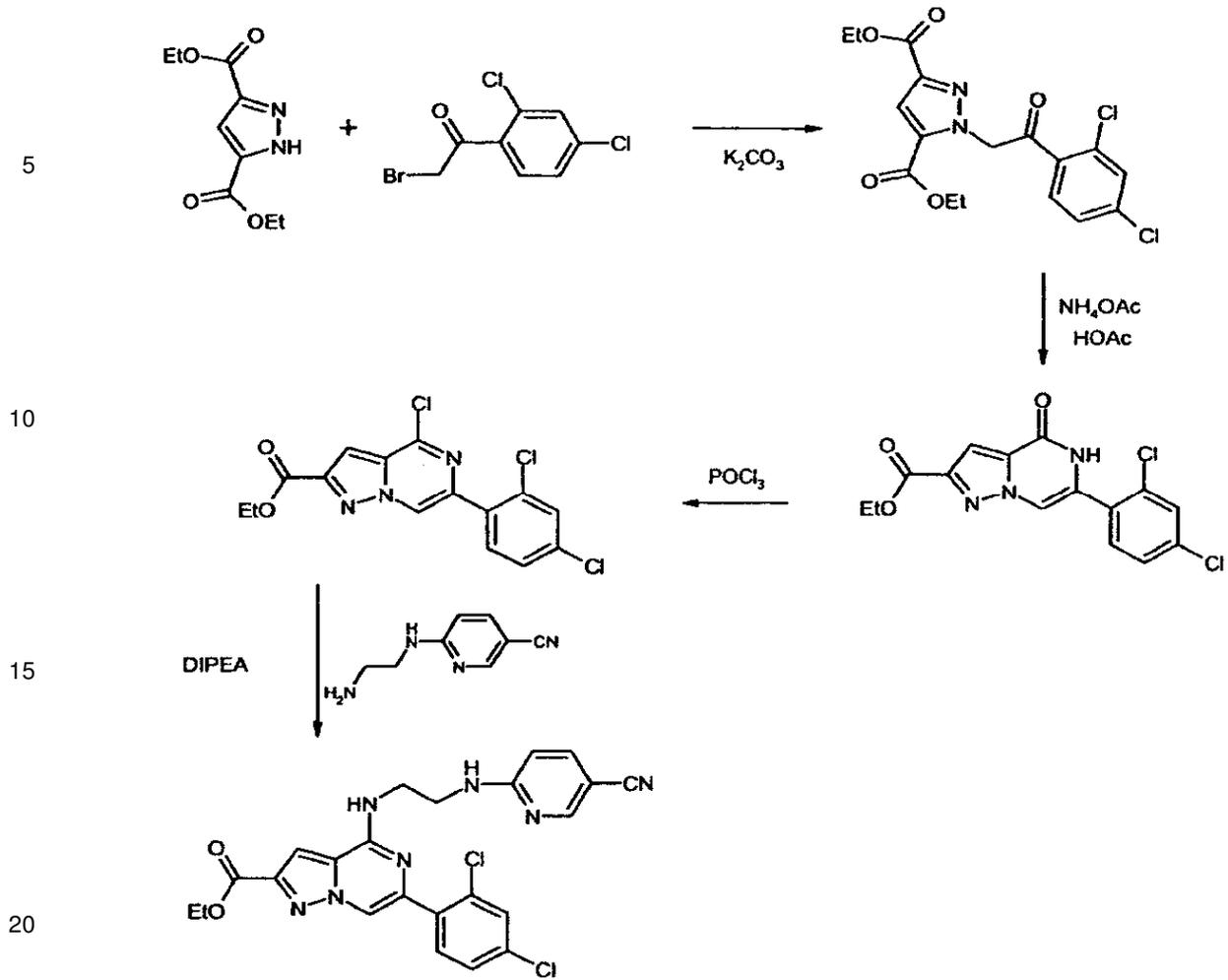
15 Los compuestos de la fórmula (III) son conocidos, pueden sintetizarse por procedimientos conocidos a partir de los correspondientes compuestos de partida o pueden prepararse de forma análoga a los procedimientos descritos en la parte de Ejemplos (Ejemplo 1A a 2A y Ejemplo 6A a 8A).

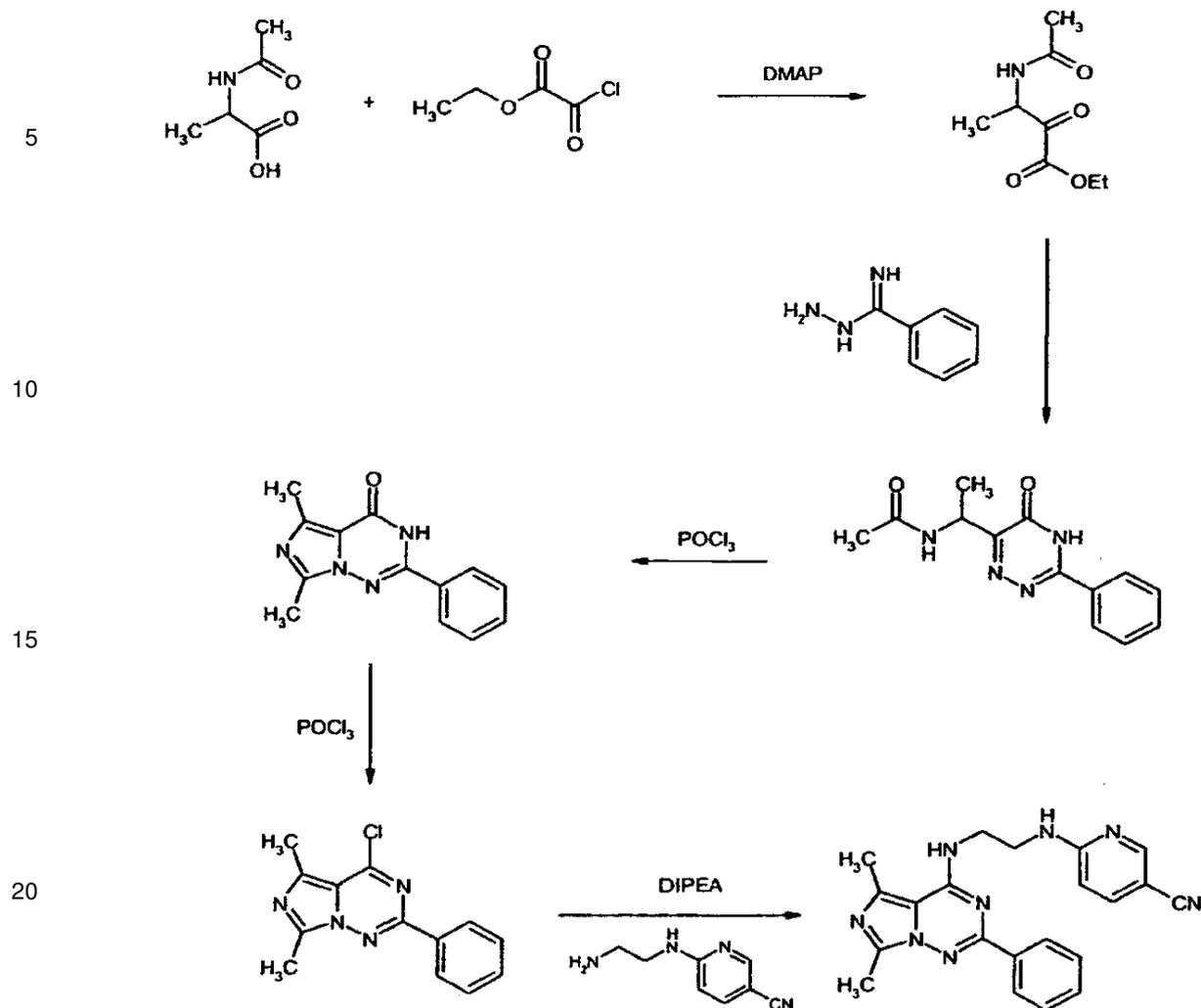
Los compuestos de la fórmula (V) son conocidos o pueden sintetizarse por procedimientos conocidos a partir de los correspondientes compuestos de partida.

La preparación de los compuestos de partida y los compuestos de fórmula (I) puede aclararse mediante los siguientes esquemas de síntesis.

20 **Esquema 1:** Preparación de imidazo[1,2-a]pirazinas



Esquema 2: Preparación de pirazolo[1,5-a]pirazinas

Esquema 3: Preparación de imidazo[5,1-f][1,2,4]pirazinas

Los compuestos conforme a la invención muestran un espectro de actividad farmacológicamente y farmacocinéticamente valioso no previsible.

Son adecuados por consiguiente para el uso como medicamentos para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades en personas y animales.

Los compuestos conforme a la invención son adecuados por consiguiente para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas como p.ej. Alzheimer, Parkinson, esquizofrenia, degeneración, demencia, depresiones; agresión, isquemia cerebrovascular, trastornos del sueño, corea de Huntington, enfermedades neurotraumáticas como p.ej. apoplejía; diabetes mellitus tipo 2 y enfermedades asociadas como p.ej. el síndrome metabólico u obesidad, diabetes mellitus tipo 1, nefropatía diabética, neuropatía diabética, retinopatía diabética, glomerulonefritis, hipercalcemia, hiperglucemia, hiperlipidemia, malabsorción de glucosa-galactosa, disfunciones endocrinas generales como p.ej. pancreatitis, enfermedades hematológicas, como por ejemplo neutropenia adquirida y congénita, neutropenia parasitaria inducida, neutropenia medicamentosa inducida, neutropenia inducida por quimioterapia, granulocitopenia, leucopenia adquirida y congénita, anemia adquirida y congénita, anemia hemolítica, anemia de células falciformes, trombocitopenia adquirida y congénita, trastornos de la función leucocitaria, trastornos de la coagulación sanguínea, multiplicación ex vivo de células madre embrionarias y adultas, diferenciación ex vivo de células madre embrionarias y adultas, médula ósea, reacción de injerto frente a huésped, cáncer, como por ejemplo glaucoma, carcinoma mamario, tumores gastrointestinales, linfoma de Hodgkin, linfoma no hodgkiniano, sarcoma de Kaposi, tumor hepático, tumor pancreático, tumor cutáneo, tumor de médula ósea, leucemias como p.ej. leucemia linfática aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica,

- leucemia linfática crónica, tumores prostáticos, cáncer de pulmón, tumores renales, asma, obstrucción progresiva no totalmente reversible de las vías respiratorias, inflamación pulmonar, disfunción pulmonar, enfermedades inflamatorias como p.ej. enfermedades autoinmunes como esclerosis múltiple, artritis reumatoide, infecciones por bacterias gram-negativas y gram-positivas, infecciones víricas, infecciones fúngicas como p.ej. por *Candida albicans*, infecciones por VIH y asociadas a VIH, hepatitis de los tipos A, B y C, infecciones parasitarias, *effluvium capillorum*, movilidad reducida del esperma, cicatrización de heridas; osteoporosis, enfermedades de la médula ósea enfermedades de huesos y articulaciones, enfermedades cardiocirculatorias como p.ej. defecto cardíaco, insuficiencia cardíaca, fibrosis cardíaca, arritmias cardíacas, infarto de miocardio, cardiotoxicidad inducida por medicamentos o drogas, aterosclerosis, hipertensión arterial.
- 5
- 10 Los compuestos conforme a la invención son adecuados en especial para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas como p.ej. Alzheimer y esquizofrenia, de diabetes mellitus tipo 2 y enfermedades asociadas, de cáncer, de leucopenias y/o de neutropenias.
- Los compuestos conforme a la invención pueden utilizarse además también para la multiplicación eficiente ex vivo de células madre hematopoyéticas adultas de la médula ósea, de sangre periférica o del cordón umbilical.
- 15 Estas células así expandidas pueden utilizarse entonces para el acortamiento de las citopenias inducidas por terapias mieloablativas o en el marco de procedimientos de trasplante terapéuticos o en enfermedades sistémicas hematológicas, como p.ej. leucemias, o con células modificadas tras la expansión por ingeniería genética para terapias génicas.
- 20 Es otro objeto de la invención el uso de los compuestos conforme a la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, en especial de las enfermedades antes mencionadas.
- Son otro objeto de la presente invención medicamentos que contienen un compuesto conforme a la invención y uno o más principios activos adicionales.
- 25 Es otro objeto de la invención un procedimiento para la multiplicación ex vivo de células madre hematopoyéticas adultas de la médula ósea, de sangre periférica o del cordón umbilical que está caracterizado porque se añade una cantidad eficaz del compuesto conforme a la invención.
- Los compuestos conforme a la invención pueden actuar sistémicamente y/o localmente. Para este fin pueden administrarse de manera adecuada, como p.ej. por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntival, ótica o como implante o endoprótesis vascular.
- 30 Para estas vías de administración los compuestos conforme a la invención pueden administrarse en formas farmacéuticas adecuadas.
- Para la administración oral son adecuadas formas farmacéuticas que liberan los compuestos conforme a la invención según el estado de la técnica funcionando rápidamente y/o de forma modificada, que contienen los compuestos conforme a la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta, como p.ej. comprimidos (no recubiertos o recubiertos, por ejemplo con recubrimientos gastroresistentes o que se disuelven de forma retardada o insolubles, que controlan la liberación del compuesto conforme a la invención), comprimidos o películas/oblas de disgregación rápida en la cavidad bucal, películas/liofilizados, cápsulas (por ejemplo cápsulas de gelatina duras o blandas), grageas, granulados, pellas, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.
- 35
- 40 La administración parenteral puede llevarse a cabo evitando un paso de resorción (p.ej. por vía intravenosa, intraarterial, intracárdica, intraespinal o intralumbar) o intercalando una resorción (p.ej. por vía intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Para la administración parenteral son adecuadas como formas de administración entre otras preparadas de inyección e infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles.
- Se prefiere la administración oral.
- 45 Para las demás vías de administración son adecuadas p.ej. formas farmacéuticas de inhalación (entre otras inhaladores de polvos, nebulizadores), gotas, soluciones, aerosoles, nasales; comprimidos, películas/oblas o cápsulas de administración lingual, sublingual o bucal, supositorios, preparaciones óticas u oftálmicas, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas para agitar), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (como por ejemplo parches), leche, pastas, espumas, polvos para extender,
- 50 implantes o endoprótesis vasculares.
- Los compuestos conforme a la invención pueden transformarse en las formas farmacéuticas citadas. Esto puede

llevarse a cabo de modo conocido de por sí por mezclado con coadyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados. Entre estos coadyuvantes se cuentan entre otros vehículos (por ejemplo celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (p.ej. polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y dispersantes o humectantes (por ejemplo dodecilsulfato de sodio, polioxisorbitánoleato), aglutinantes (por ejemplo polivinilpirrolidona) polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo albúmina), estabilizadores (por ejemplo antioxidantes como por ejemplo ácido ascórbico), colorantes (p.ej. pigmentos inorgánicos como por ejemplo óxidos de hierro) y correctores del sabor y/o olor.

Son otro objeto de la presente invención medicamentos que contienen al menos un compuesto conforme a la invención, preferiblemente junto con uno o varios coadyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados, así como a su uso para los fines anteriormente mencionados.

En general ha mostrado ser ventajoso en la administración parenteral administrar cantidades de aproximadamente 5 a 500 mg cada 24 horas para la consecución de resultados eficaces. En la administración oral la cantidad asciende a aproximadamente 5 a 500 mg cada 24 horas.

Sin embargo, dado el caso, puede ser preciso desviarse de las cantidades indicadas, y concretamente en función del peso corporal, vía de administración, del comportamiento individual frente al principio activo, del tipo de preparación y del momento o intervalo en o con el que se realice la administración.

Los datos en porcentajes en los siguientes ensayos y ejemplos, en tanto no se indique otra cosa, son por ciento en peso; partes son partes en peso, relaciones de disolventes, relaciones de dilución y datos de concentración de soluciones líquido/líquido se refieren respectivamente al volumen, El dato "p/v" significa "peso/volumen". Así, por ejemplo "10% p/v" significa: 100 ml de solución o suspensión contienen 10 g de sustancia.

A) Ejemplos

Abreviaturas

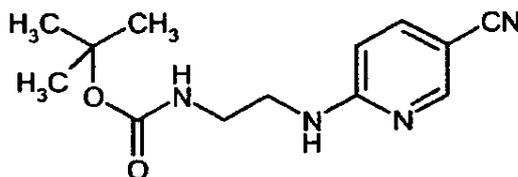
	abs.	absoluto
	Boc	terc-butoxicarbonilo
25	CDCl ₃	deuterocloroformo
	d	día
	DIEA	N,N-diisopropiletilamina
	DMAP	4-N,N-dimetilaminopiridina
	DMF	dimetilformamida
30	DMSO	dimetilsulfóxido
	d.t.	del teórico
	EDC	N'-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida x HCl
	eq.	equivalente(s)
	IEP	ionización por electropulverización (en EM)
35	sat.	saturada
	h	hora
	HOBt	1-hidroxi-1H-benzotriazol x H ₂ O
	HPLC	cromatografía de alta presión, alta resolución
	conc.	concentrado(a)
40	CL-EM	cromatografía líquida acoplada a espectroscopia de masas
	min	minutos
	EM	espectroscopia de masas
	PM	peso molecular [g/mol]
	RMN	resonancia magnética nuclear
45	OAc	acetato
	OEt	etoxi
	p.a.	para análisis
	PyBOP	hexafluorofosfato de 1-benzotriazoliloxi-tripirrolidinofosfonio
	R _f	índice de retención (en CCF)
50	HPLC-FI	HPLC de fase inversa
	TA	temperatura ambiente
	R _t	tiempo de retención (en HPLC)
	TBTU	fluoroborato de (benzotriazol-1-iloxi)bisdimetilaminometilio
	TFA	ácido trifluoroacético
55	THF	tetrahidrofurano

Métodos de CL-EM

- 5 Método 1: Instrumento: Micromass Quattro LCZ con HPLC Agilent serie 1100; Columna: Phenomenex Synergi 2,5 μ MAX-RP 100A Mercury 20 mm x 4 mm; Eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 5%, Eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 5%; Gradiente: 0,0 min 90%A \rightarrow 0,1 min 90%A \rightarrow 3,0 min 5%A \rightarrow 4,0 min 5%A \rightarrow 4,1 min 90%A; Caudal: 2 ml/min; Horno: 50°C; Detección UV: 208-400 nm.
- Método 2: Tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; Tipo de aparato de HPLC: Waters Alliance 2795; Columna: Merck Chromolith SpeedROD RP-18E 100 mm x 4,6 mm; Eluyente A: agua + 500 μ l de ácido fórmico al 50% / l, Eluyente B: acetonitrilo + 500 μ l de ácido fórmico al 50% / l; Gradiente: 0,0 min 10%B \rightarrow 7,0 min 95%B \rightarrow 9,0 min 95%B; Horno: 35°C; Caudal: 0,0 min 1,0 ml/min \rightarrow 7,0 min 2,0 ml/min \rightarrow 9,0 min 2,0 ml/min; Detección UV: 210 nm.
- 10 Método 3: Tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; Tipo de aparato de HPLC: HP series 1100; UV DAD; Columna: Phenomenex Gemini 3 μ 30 mm x 3,00 mm; Eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, Eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; Gradiente: 0,0 min 90%A \rightarrow 2,5 min 30%A \rightarrow 3,0 min 5%A \rightarrow 4,5 min 5%A; Caudal: 0,0 min 1 ml/min, 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; Horno: 50°C; Detección UV: 210 nm.
- 15 Método 4: Instrumento: Micromass Platform LCZ con HPLC Agilent serie 1100; Columna: Thermo Hypersil GOLD 3 μ 20 mm x 4 mm; Eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, Eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; Gradiente: 0,0 min 100%A \rightarrow 0,2 min 100%A \rightarrow 2,9 min 30%A \rightarrow 3,1 min 10%A \rightarrow 5,5 min 10%A; Horno: 50°C; Caudal: 0,8 ml/min; Detección UV: 210 nm.
- 20 Método 5: Tipo de aparato de EM: Waters ZQ; Tipo de aparato de HPLC: Waters Alliance 2795; Columna: Phenomenex Onyx Monolithic C18, 100 mm x 3 mm; Eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, Eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; Gradiente: 0,0 min 90%A \rightarrow 2 min 65%A \rightarrow 4,5 min 5%A \rightarrow 6 min 5%A; Caudal: 2 ml/min; Horno: 40°C; Detección UV: 210 nm.
- 25 Método 6: Tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; Tipo de aparato de HPLC: Waters Alliance 2795; Columna: Phenomenex Synergi 2,5 μ MAX-RP 100A Mercury 20 mm x 4 mm; Eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, Eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; Gradiente: 0,0 min 90%A \rightarrow 0,1 min 90%A \rightarrow 3,0 min 5%A \rightarrow 4,0 min 5%A \rightarrow 4,01 min 90%A; Caudal: 2 ml/min; Horno: 50°C; Detección UV: 210 nm.
- Método 7: Instrumento: Micromass Quattro LCZ con HPLC Agilent serie 1100; Columna: Phenomenex Onyx Monolithic C18, 100 mm x 3 mm; Eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, Eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; Gradiente: 0,0 min 90%A \rightarrow 2 min 65%A \rightarrow 4,5 min 5%A \rightarrow 6 min 5%A; Caudal: 2 ml/min; Horno: 40°C; Detección UV: 208-400 nm.
- 30 Método 8: Instrumento: Micromass QuattroPremier con Waters UPLC Acquity; Columna: Thermo Hypersil GOLD 1,9 μ 50 mm x 1 mm; Eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, Eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; Gradiente: 0,0 min: 100%A \rightarrow 0,1 min 100%A \rightarrow 1,5 min 10%A \rightarrow 2,2 min 10%A; Horno: 50°C; Caudal: 0,33 ml/min; Detección UV: 210 nm.
- Método 9: Instrumento: Micromass Quattro Micro MS con HPLC Agilent serie 1100; Columna: Thermo Hypersil GOLD 3 μ 20 mm x 4 mm; Eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, Eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; Gradiente: 0,0 min: 100%A \rightarrow 3,0 min 10%A \rightarrow 4,0 min 10%A \rightarrow 4,01 min 100%A \rightarrow 5,00 min 100%A; Caudal: 0,0 min/3,0 min/4,0 min/4,01 min 2,5 ml/min, 5,00 min 2 ml/min; Horno: 50°C; Detección UV: 210 nm.
- 35 Método 10: Instrumento de EM: Waters ZQ 2000; Instrumento de HPLC: Agilent 1100, conexión de 2 columnas, inyector automático: HTC PAL; Columna: YMC-ODS-AQ 50 mm x 4,6 mm, 3,0 μ m; Eluyente A: agua + 0,1% de ácido fórmico, Eluyente B: acetonitrilo + 0,1% de ácido fórmico; Gradiente: 0,0 min 100%A \rightarrow 0,2 min 95%A \rightarrow 1,8 min 25%A \rightarrow 1,9 min 10%A \rightarrow 2,0 min 5%A \rightarrow 3,2 min 5%A \rightarrow 3,21 min 100%A \rightarrow 3,35 min 100%A; Horno: 40°C; Caudal: 3,0 ml/min; Detección UV: 210 nm.
- 40 Método 11: Instrumento de EM: Micromass TOF (LCT); Instrumento de HPLC: Waters 2690, inyector automático: Waters 2700; Columna: YMC-ODS-AQ 50 mm x 4,6 mm, 3,0 μ m; Eluyente A: agua + 0,1% de ácido fórmico, Eluyente B: acetonitrilo + 0,1% de ácido fórmico; Gradiente: 0,0 min: 100%A \rightarrow 0,2 min 95%A \rightarrow 1,8 min 25%A \rightarrow 1,9 min 10%A \rightarrow 2,0 min 5%A \rightarrow 3,2 min 5%A \rightarrow 3,21 min 100%A \rightarrow 3,35 min 100%A; Horno: 40°C; Caudal: 3,0 ml/min; Detección UV: 210 nm.
- 45

Compuestos de partida50 **Ejemplo 1A**

{2-[(5-Cianopiridin-2-il)amino]etil}carbamato de terc-butilo



5

Se disolvieron 5,5 g (39,7 mmol) de 6-cloronicotinonitrilo en 70 ml de DMSO y se mezclaron con 10,2 g (63,5 mmol) de N-Boc-etilendiamina y 11 g (79,4 mmol) de carbonato potásico. Se agitó después durante 12 h a 90°C. El residuo se recogió en una mezcla de agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró en rotavapor. El residuo se cromatografió en gel de sílice 60 (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 10:1 a 2:1). Se obtuvieron 7,9 g (77% d.t.) del producto como un sólido.

10

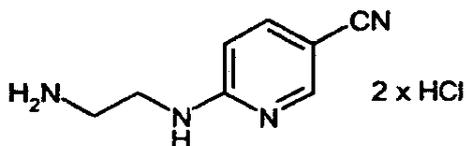
CLEM (método 6): $R_t = 1,46$ min ($m/z = 263$ ($M+H$)⁺)

15

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,37$ (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,6 (s, 1H), 6,87 (t, 1H), 6,53 (d, 1H), 3,32 (c, 2H), 3,09 (c, 2H), 1,37 (s, 9H).

Ejemplo 2A

Diclorhidrato de 6-[(2-aminoetil)amino]nicotinonitrilo



20

Se disolvieron 7,9 g (30 mmol) de {2-[(5-cianopiridin-2-il)amino]etil}carbamato de terc-butilo (Ejemplo 1) en 100 ml de ácido clorhídrico 4N en dioxano y se agitó después durante 30 min. Se concentró la mezcla de reacción a la mitad y se añadió la misma cantidad de dietiléter. La mezcla de reacción se agitó después durante 20 min y el producto se separó por filtración y se lavó después con dietiléter. Se obtuvieron 7 g (94% d.t.) del producto como un sólido.

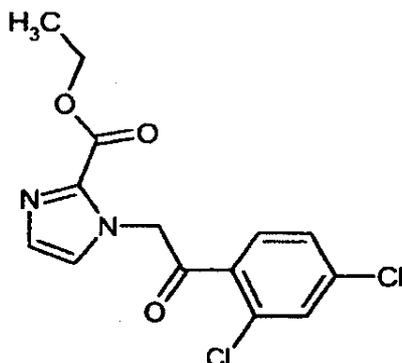
25

CLEM (método 4): $R_t = 0,51$ min ($m/z = 162$ ($M+H$)⁺)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,44$ (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 3,58 (t, 2H), 2,98 (c, 2H).

Ejemplo 3A

Éster etílico del ácido 1-[2-(2,4-diclorofenil)-2-oxoetil]-1H-imidazol-2-carboxílico



35

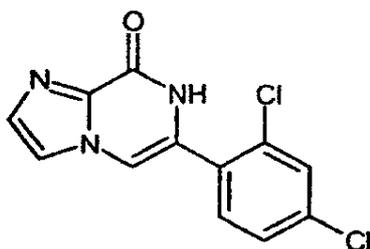
Se disolvieron 0,5 g (3,6 mmol) de éster etílico del ácido imidazol-2-carboxílico en 35 ml de acetona y se mezclaron con 0,96 g (3,6 mmol) de 2-bromo-2,4-dicloroacetofenona y 0,49 g (3,6 mmol) de carbonato potásico. Se agitó después durante 12 h a TA. La mezcla de reacción se concentró y se recogió en agua y diclorometano. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró en rotavapor. El residuo se agitó con dietiléter y el sólido se separó por filtración con succión. Se obtuvieron 0,9 g (77% d.t.) del producto como un sólido.

CLEM (método 1): $R_t = 1,19$ min ($m/z = 327$ (M+H)⁺)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7,96$ (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,5 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,22 (c, 2H), 3,32 (s, 2H), 1,23 (t, 3H).

10 Ejemplo 4A

6-(2,4-Diclorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8(7H)-ona



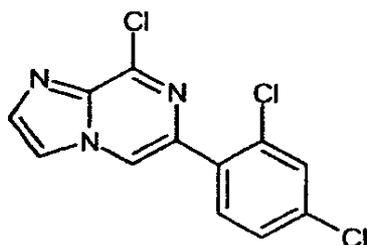
Se disolvieron 920 mg (2,8 mmol) de éster etílico del ácido 1-[2-(2,4-diclorofenil)-2-oxoetil]-1H-imidazol-2-carboxílico (Ejemplo 3A) en 45 ml de ácido acético glacial y se mezclaron con 2,17 g (28 mmol) de acetato amónico. Se agitó después durante 12 h a reflujo. La mezcla de reacción se añadió a agua con hielo y se neutralizó con carbonato sódico. El precipitado se separó por filtración y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 650 mg (82% d.t.) del producto como un sólido.

CLEM (método 3): $R_t = 1,79$ min ($m/z = 281$ (M+H)⁺)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 11,5$ (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,52 (s, 1H).

Ejemplo 5A

8-Cloro-6-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-a]pirazina



Se disolvieron 650 mg (2,3 mmol) de 6-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8(7H)-ona (Ejemplo 4A) en 7 ml de cloruro de fosforilo y se agitó después durante 12 h a reflujo. La mezcla de reacción se vertió sobre 100 ml de solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y se mezcló con hidrogenocarbonato sódico sólido hasta que el valor del pH alcanzó 7. Se añadió acetato de etilo y se extrajo. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró en rotavapor. Al residuo se le añadió metanol, el sólido que precipitó se separó por filtración y se lavó después con metanol y dietiléter y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 400 mg (58% d.t.) del producto como un sólido.

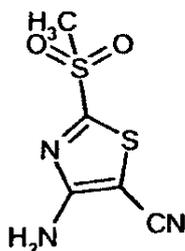
CLEM (método 3): $R_t = 2,43$ min ($m/z = 299$ (M+H)⁺)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9,01$ (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,6 (dd, 1H).

Ejemplo 6A

4-Amino-2-(metilsulfonyl)-1,3-tiazol-5-carbonitrilo

5



10

Se disolvieron 2,7 g (15,8 mmol) de 4-amino-2-(metilsulfanil)-1,3-tiazol-5-carbonitrilo en 500 ml de diclorometano y se mezclaron con 12 g (34,7 mmol) de ácido 3-cloroperbenzoico. Se agitó después durante 30 min a TA. La mezcla de reacción se mezcló con 6 ml de DMSO y se lavó con solución saturada de hidrogenocarbonato sódico así como con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico y se concentró en rotavapor. Se obtuvieron 2,2 g (46% d.t.) del producto como un sólido.

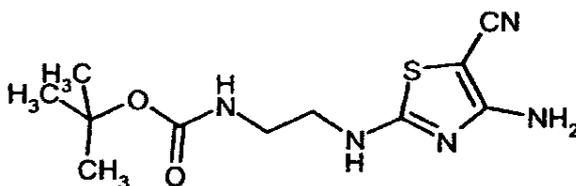
CLEM (método 4): $R_t = 1,19$ min ($m/z = 204$ (M+H)⁺).

15

Ejemplo 7A

{2-[(4-Amino-5-ciano-1,3-tiazol-2-il)amino]etil}carbamato de terc-butilo

20



25

Se disolvieron 3,25 g (16 mmol) de 4-amino-2-(metilsulfonyl)-1,3-tiazol-5-carbonitrilo (Ejemplo 6A) en 50 ml de DMSO y se mezclaron con 3,8 g (24 mmol) de N-Boc-etilendiamina, así como con 2,8 ml (16 mmol) de N,N-diisopropiletilamina. Se agitó después durante 12 h a 120°C. La mezcla de reacción se recogió en una mezcla de acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró en rotavapor. El producto bruto se agitó en acetonitrilo y los cristales que precipitaron se separaron por filtración con succión. Se obtuvieron 2,5 g (55% d.t.) del producto como un sólido.

CLEM (método 4): $R_t = 1,81$ min ($m/z = 284$ (M+H)⁺).

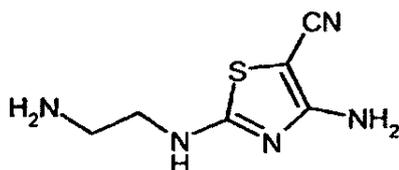
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,35$ (s, 1H), 6,9 (t, 1H), 6,68 (s, 2H), 3,22 (c, 2H), 3,07 (c, 2H), 1,36 (s, 9H).

30

Ejemplo 8A

Diclorhidrato de 4-amino-2-[(2-aminoetil)amino]-1,3-tiazol-5-carbonitrilo

35



2 x HCl

Se agitaron 2,18 g (7,7 mmol) de {2-[(4-amino-5-ciano-1,3-tiazol-2-il)amino]etil}carbamato de terc-butilo (Ejemplo 7A) en 100 ml de cloruro de hidrógeno 4N en dioxano durante 30 min a TA. La mezcla de reacción se concentró. Se obtuvieron 2 g (100% d.t.) del producto como un sólido.

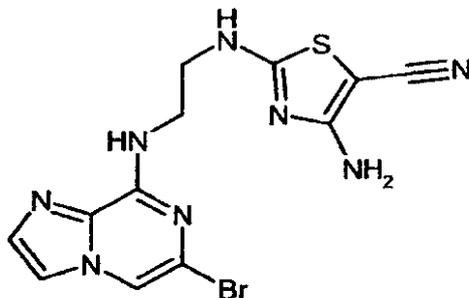
CLEM (método 6): $R_t = 0,19$ min ($m/z = 183$ (M+H)⁺).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,46$ (d, 1H), 3,0 (d, 2H).

Ejemplo 9A

4-Amino-2-((2-[(6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino]etil)amino)-1,3-tiazol-5- carbonitrilo

5



10

Se disolvieron 300 mg (1,08 mmol) de 6,8-dibromoimidazo[1,2-a]pirazina en 10 ml de DMSO y se mezclaron con 0,6 ml (4,3 mmol) de trietilamina así como 360 mg (1,3 mmol) de diclorhidrato de 4-amino-2-[(2-aminoetil)amino]-1,3-tiazol-5-carbonitrilo (Ejemplo 8A). Se calentó a 140°C durante 1 h en un microondas. Se obtuvieron tras purificación mediante HPLC preparativa 376 mg (83% d.t.) del producto como un sólido.

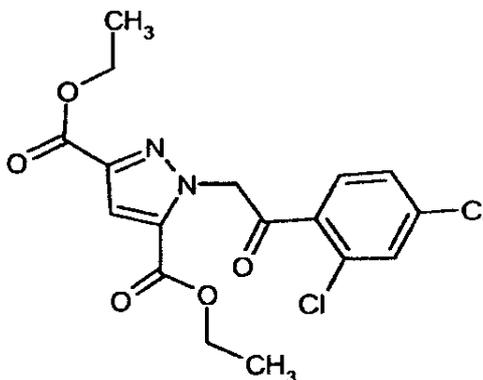
15

CLEM (método 8): $R_t = 0,88$ min ($m/z = 381$ (M+H)⁺).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,46$ (t, 1H), 8,12 (t, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 3,6 (d, 2H), 3,48 (d, 2H).

Ejemplo 10A

20 Éster dietílico del ácido 1-[2-(2,4-diclorofenil)-2-oxoetil]-1H-pirazol-3,5-dicarboxílico



25

30 Se disolvieron 5 g (23,6 mmol) de éster dietílico del ácido 1H-pirazol-3,5-dicarboxílico en 100 ml de acetona y se mezclaron con 6,3 g (23,6 mmol) de 2-bromo-2,4-dicloroacetofenona y 3,6 g (26 mmol) de carbonato potásico. Se agitó después durante 12 h a TA. La mezcla de reacción se concentró y se recogió de nuevo en agua y diclorometano. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró en rotavapor. El residuo se agitó con dietiléter y el sólido se separó por filtración con succión. Se obtuvieron 9,48 g (94% d.t.) del producto como un sólido.

35

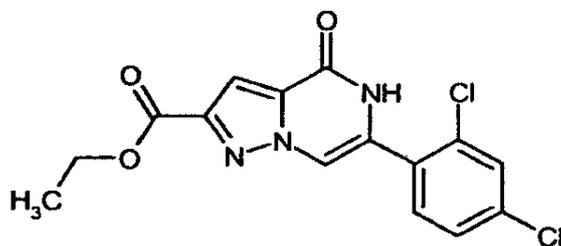
CLEM (método 6): $R_t = 2,34$ min ($m/z = 399$ (M+H)⁺).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,02$ (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,13 (s, 2H), 4,32 (c, 2H), 4,26 (c, 2H), 1,31 (t, 3H), 1,25 (t, 3H).

Ejemplo 11A

Éster etílico del ácido 6-(2,4-diclorofenil)-4-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxílico

5



10

Se disolvieron 9,5 g (23,7 mmol) de éster dietílico del ácido 1-[2-(2,4-diclorofenil)-2-oxoetil]-1H-pirazol-3,5-dicarboxílico (Ejemplo 10A) en 300 ml de ácido acético glacial y se mezclaron con 18,3 g (237 mmol) de acetato amónico. Se agitó después durante 12 h a reflujo. La mezcla de reacción se vertió sobre agua con hielo y se neutralizó con carbonato sódico. El precipitado se separó por filtración y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 6,86 g (82% d.t.) del producto como un sólido.

CLEM (método 3): $R_t = 2,31$ min ($m/z = 354$ ($M+H$)⁺).

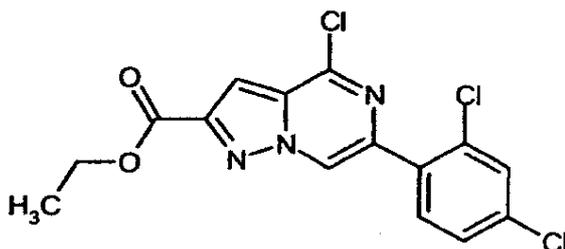
15

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 11,85$ (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,44 (s, 1H), 4,34 (c, 2H), 1,33 (t, 3H).

Ejemplo 12A

Éster etílico del ácido 4-cloro-6-(2,4-diclorofenil)pirazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxílico

20



25

Se disolvieron 6,86 g (19,5 mmol) de éster etílico del ácido 6-(2,4-diclorofenil)-4-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxílico (Ejemplo 11A) en 50 ml de cloruro de fosforilo y después se agitó durante 12 h a reflujo. La mezcla de reacción se vertió sobre 1,25 l de solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y se mezcló con hidrogenocarbonato sódico sólido hasta que el valor del pH alcanzó 7. El sólido se separó por filtración y se disolvió en diclorometano y se cromatografió en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 10:1). Se obtuvieron 6,34 g (85% d.t.) del producto como un sólido.

30

CLEM (método 3): $R_t = 3,15$ min ($m/z = 371$ ($M+H$)⁺).

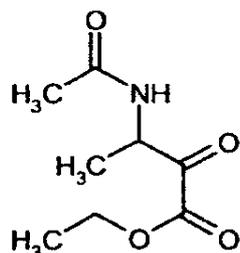
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9,3$ (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,56 (s, 1H), 4,4 (c, 2H), 1,36 (t, 3H).

Ejemplo 13A

Éster etílico del ácido 3-acetamido-2-oxobutanoico

35

5



10

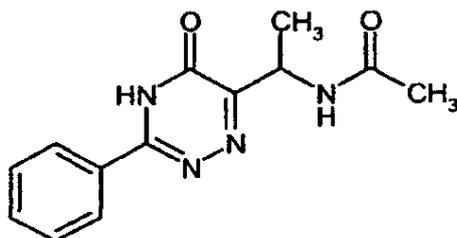
Se disolvieron 52 g (396 mmol) de acetilalanina en 800 ml de THF, se mezclaron con 45 mg (0,4 mmol) de 4-dimetilaminopiridina y 96 ml (1188 mmol) de piridina. Se calentó a reflujo y se añadieron gota a gota durante 45 min 88 m (792 mmol) de cloruro de etiloxalilo. Se agitó después durante 3 h a reflujo. La mezcla de reacción se vertió sobre agua con hielo, se añadió acetato de etilo y se extrajo. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró en rotavapor. La mezcla bruta se hizo reaccionar más tarde sin purificación adicional.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 10,86$ (s, 1H), 4,42 (c, 1H), 4,23 (c, 2H), 2,16 (s, 1H), 1,42 (t, 3H), 1,29 (t, 3H).

Ejemplo 14A

15 N-[1-(5-Oxo-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-6-il)etil]acetamida

20



25

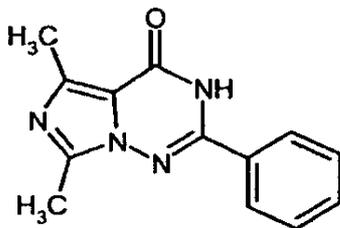
Se disolvieron 48 g (306 mmol) de clorhidrato de bencenocarboximidamida en 1,2 l de etanol y se mezclaron con 16,4 ml (337 mmol) de hidrato de hidrazina. Se agitó después durante 3 h a 45°C y se añadieron gota a gota 86 g (459 mmol) de éster etílico del ácido 3-acetamido-2-oxobutanoico (Ejemplo 13) disueltos en 600 ml de etanol. Se agitó después durante 6 h a 80°C y 12 h a TA. Se cromatografió la mezcla de reacción en gel de sílice (eluyente diclorometano/metanol 20:1). Se obtuvieron 23,2 g (26% d.t.) del producto como un sólido.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8,21$ (d, 2H), 7,56 (m, 3H), 5,36 (c, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,55 (d, 3H).

Ejemplo 15A

30 5,7-Dimetil-2-fenilimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona

35



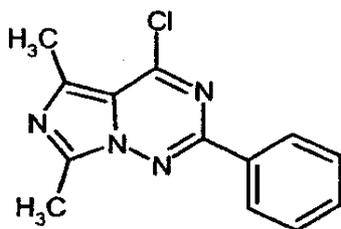
Se disolvieron 8,34 g (32,3 mmol) de N-[1-(5-oxo-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-6-il)etil]acetamida (Ejemplo 14A) en 330 ml de 1,2-dicloroetano y se mezclaron con 4,5 ml (48,5 mmol) de cloruro de fosforilo. Se agitó después durante 24 h a reflujo. Tras enfriamiento se separó el precipitado por filtración y se lavó después con agua y dietiléter. El producto se secó después a alto vacío. Se obtuvieron 4,6 g (59% d.t.) del producto como un sólido.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 12,45 (s, 1H), 8,08 (d, 2H), 7,6 (m, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,59 (s, 3H).

Ejemplo 16A

4-Cloro-5,7-dimetil-2-fenilimidazo[5,1-f][1,2,4]triazina

5



10 Se disolvieron 700 mg (2,9 mmol) de 5,7-dimetil-2-fenilimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (Ejemplo 15A) en 8 ml de cloruro de fosforilo y se agitó después durante 12 h a reflujo. La mezcla de reacción se vertió sobre solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y se mezcló con hidrogenocarbonato sódico sólido hasta que el valor del pH alcanzó 7. Se añadió acetato de etilo y se extrajo. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró en rotavapor. Se obtuvieron 657 mg (80% d.t.) del producto como un sólido.

15

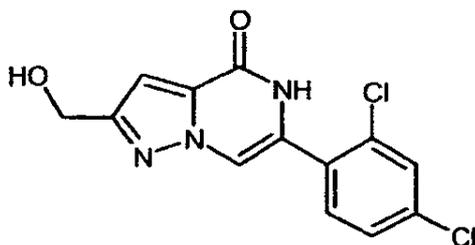
CLEM (método 6): R_t = 2,17 min (m/z = 259 ($M+H$) $^+$).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,26 (dd, 2H), 7,58 (m, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,66 (s, 3H).

Ejemplo 17A

6-(2,4-Diclorofenil)-2-(hidroximetil)pirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona

20



25

Se disolvieron en 700 ml de THF 5 g (12,55 mmol) de éster etílico del ácido 6-(2,4-diclorofenil)-4-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxílico (Ejemplo 11A) y a TA se añadieron 952 mg (25,1 mmol) de hidruro de litio y aluminio. Se agitó durante 2 h a TA y tras completarse la reacción se añadió primeramente metanol y se ajustó entonces con ácido clorhídrico diluido a pH = 6. Se extrajo varias veces con acetato de etilo. Tras eliminar el disolvente se obtuvieron 3,12 g (80% d.t.) del producto como un sólido.

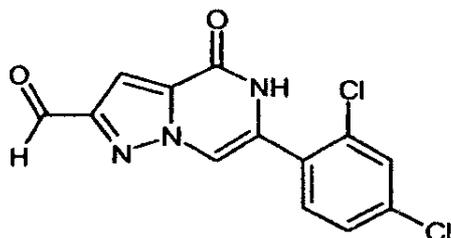
30

CLEM (método 3): R_t = 1,66 min (m/z = 310 ($M+H$) $^+$).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 11,55 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,66 (dd, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,32 (t, 1H), 4,58 (d, 2H).

Ejemplo 18A

35 6-(2,4-Diclorofenil)-4-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-carbaldehído



5

Se suspendieron 1,15 g (3,37 mmol) de 6-(2,4-diclorofenil)-2-(hidroximetil)pirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona (Ejemplo 17A) en 100 ml de diclorometano y se añadió 1 gota de agua. A continuación se añadieron 100 ml de 1,2-dimetoxietano y 9,6 ml de DMF y se enfrió a 0°C. Se añadieron 7,16 g (16,87 mmol) de peryodinato de Dess-Martin, se retiró el baño de hielo y se agitó durante 15 h a TA. La mezcla de reacción se mezcló con acetato de etilo, se añadieron 200 ml de una solución de sulfato sódico al 10% y la fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. Tras secado de la fase orgánica con sulfato sódico y eliminación del disolvente a vacío se obtuvieron 660 mg (57% d.t.) del producto como un sólido, que se hizo reaccionar sin purificación adicional.

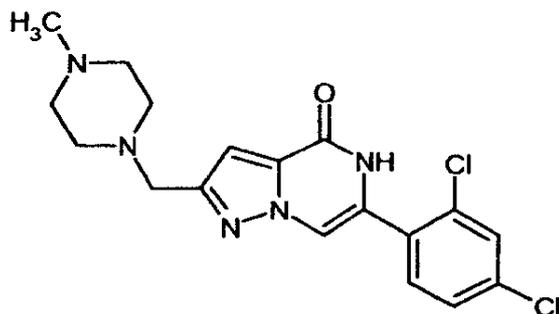
15 CLEM (método 8): $R_t = 1,04$ min ($m/z = 308$ (M+H)⁺).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 11,89$ (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,52 (s, 1H).

Ejemplo 19A

6-(2,4-Diclorofenil)-2-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]pirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona

20



25

Se disolvieron 145 mg (0,32 mmol) de 6-(2,4-diclorofenil)-4-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-carbaldehído (Ejemplo 18A) en 6 ml de metanol y se añadieron 64 mg (0,64 mmol) de 1-metilpiperazina, tamiz molecular de 4 Å y 58 mg (0,96 mmol) de ácido acético. Por último se añadieron 40,2 mg (0,64 mmol) de cianoborohidruro sódico y se agitó durante 15 h a TA. La mezcla de reacción bruta se acidificó con ácido clorhídrico y el precipitado que se formó se separó por filtración con succión. Se obtuvieron 120 mg (96% d.t.) del producto como un sólido que se hizo reaccionar posteriormente sin purificación adicional.

30

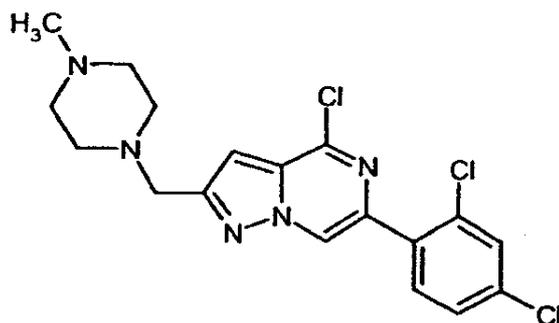
CLEM (método 6): $R_t = 0,76$ min ($m/z = 392$ (M+H)⁺).

35 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 11,63$ (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,0 (s, 1H), 3,7-4,0 (m, 4H), 3,38 (m, 2H), 3,04 (m, 4H), 2,78 (s, 3H).

Ejemplo 20A

4-Cloro-6-(2,4-diclorofenil)-2-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]pirazolo[1,5-a]pirazina

5



10

Análogamente a la preparación del Ejemplo 16A se obtuvieron a partir de 160 mg (0,34 mmol) de 6-(2,4-diclorofenil)-2-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]pirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona por reacción con cloruro de fosforilo 108 mg (70% d.t.) del producto como un sólido.

CLEM (método 6): $R_t = 0,76$ min ($m/z = 392$ (M+H)⁺).

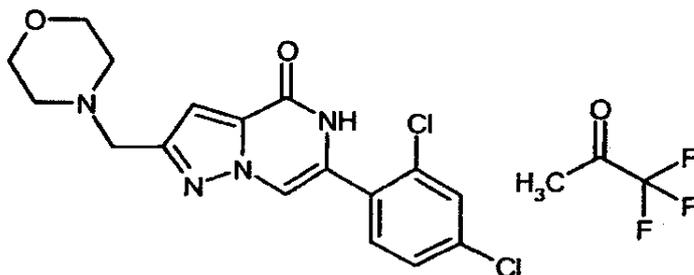
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9,12$ (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 6,99 (s, 1H), 3,74 (s, 2H), 2,4-2,55 (m, 4H), 2,25-2,4 (m, 4H), 2,15 (s, 3H).

15

Ejemplo 21A

Trifluoroacetato de 6-(2,4-diclorofenil)-2-(morfolin-4-ilmetil)pirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona

20



25

Se disolvieron 760 mg (2,17 mmol) de 6-(2,4-diclorofenil)-4-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-carbaldehído (Ejemplo 18A) en 46 ml de metanol y se añadieron 378 mg (4,34 mmol) de morfolina, tamiz molecular de 4 Å y 0,373 ml (6,51 mmol) de ácido acético. Por último se añadieron 272,8 mg (4,34 mmol) de cianoborohidruro sódico y se agitó durante 15 h a TA. La mezcla de reacción bruta se acidificó con ácido clorhídrico 2N y el precipitado que se formó se separó por filtración con succión. Tras purificación del precipitado mediante HPLC preparativa (eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido trifluoroacético) se obtuvieron 693 mg (65% d.t.) del producto como un sólido.

30

CLEM (método 8): $R_t = 0,75$ min ($m/z = 379$ (M+H)⁺).

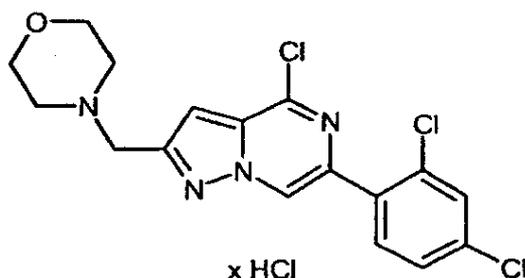
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 11,79$ (s, 1H), 10,31 (s, a, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,22 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,96 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,18 (m, 2H).

Ejemplo 22A

35

Clorhidrato de 4-cloro-6-(2,4-diclorofenil)-2-(morfolin-4-ilmetil)pirazolo[1,5-a]pirazina

5



10

Análogamente a la preparación del Ejemplo 16A se obtuvieron a partir de 690 mg (1,18 mmol) de trifluoroacetato de 6-(2,4-diclorofenil)-2-(morfolin-4-ilmetil)pirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona por reacción con cloruro de fosforilo 395 mg (85% d.t.) del producto como un sólido.

CLEM (método 6): $R_t = 1,32 \text{ min}$ ($m/z = 397 \text{ (M+H)}^+$).

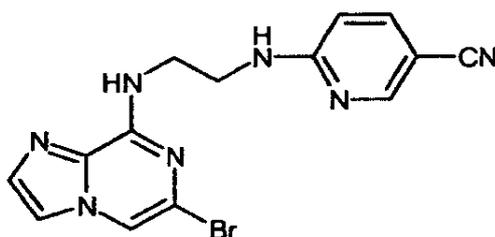
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 11,50 \text{ (s, 1H)}$, $9,23 \text{ (s, 1H)}$, $7,84 \text{ (d, 1H)}$, $7,72 \text{ (d, 1H)}$, $7,62 \text{ (dd, 1H)}$, $7,44 \text{ (s, a, 1H)}$, $4,65 \text{ (s, a, 2H)}$, $3,9\text{-}4,0 \text{ (m, 2H)}$, $3,7\text{-}3,85 \text{ (m, 2H)}$, $3,3\text{-}3,45 \text{ (m, 2H)}$, $3,1\text{-}3,25 \text{ (m, 2H)}$.

Ejemplo 23A

15

6-({2-[(6-Bromoimidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino]etil}piridin-3-carbonitrilo

20



25

Se disolvieron 8 g (28,9 mmol) de 6,8-dibromoimidazo[1,2-a]pirazina en 80 ml de DMSO y se mezclaron con 16,1 ml (115,6 mmol) de trietilamina así como con 5,154 g (31,78 mmol) de 6-[(2-aminoetil)amino]piridin-3-carbonitrilo (Ejemplo 2A). Se calentó a 140°C durante 1,5 h en un microondas. La solución se vertió sobre agua y el precipitado se separó por filtración. Tras lavado con agua y secado a alto vacío se obtuvieron 10,3 g (94% d.t.) del producto como un sólido.

CLEM (método 8): $R_t = 0,97 \text{ min}$ ($m/z = 379 \text{ (M+H)}^+$).

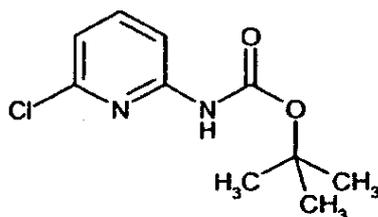
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,39 \text{ (s, 1H)}$, $8,08 \text{ (s, a, 1H)}$, $8,03 \text{ (s, 1H)}$, $7,83 \text{ (s, 1H)}$, $7,73 \text{ (m, 2H)}$, $7,51 \text{ (s, 1H)}$, $6,56 \text{ (s, a, 1H)}$, $3,5\text{-}3,65 \text{ (m, 4H)}$.

30

Ejemplo 24A

(6-Cloropiridin-2-il)carbamato de terc-butilo

35



Se mezclaron bajo argón 23,4 mg (181,8 mmol) de 2-cloro-5-aminopiridina con 150 ml de THF y se enfrió a 0°C . Se añadieron gota a gota 73,3 g (400 mmol) de bis-(trimetilsilil)-amida de sodio y 43,65 g (200 mmol) de dicarbonato de di-terc-butilo disueltos en 150 ml de THF. Después de 15 min se retiró el baño de enfriamiento y se agitó

seguidamente otros 15 min a TA. Se eliminó el THF en rotavapor y el residuo se mezcló y extrajo con acetato de etilo y ácido clorhídrico 0,5 N. Se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró en rotavapor. La mezcla de reacción se cromatografió en gel de sílice (eluyente diclorometano/metanol 100% → 100:3). Se obtuvieron 36,54 g (88% d.t.) del producto como un sólido.

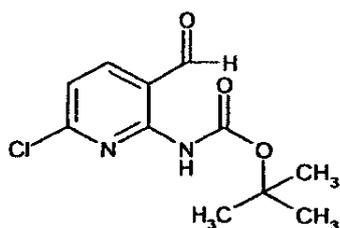
5 CLEM (método 3): $R_t = 2,41$ min ($m/z = 175$ ($M+H$)⁺).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 10,11$ (s, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,1 (t, 1H), 1,47 (s, 9H).

Ejemplo 25A

(6-Cloro-3-formilpiridin-2-il)carbamato de terc-butilo

10



15 El montaje de aparatos de reacción se calentó y la reacción se realizó bajo argón y se agitó. Se dispusieron 15 g (65,6 mmol) de (6-cloropiridin-2-il)carbamato de terc-butilo (Ejemplo 24A) y 19 g (164 mmol) de 1,2-bis(dimetilamino)etano en 270 ml de THF y se enfrió a -78°C. Se añadieron gota a gota 102,5 ml (164 mmol) de bitillitio (1,6 N). Tras la finalización del goteo se calentó la reacción lentamente a -10°C y se mantuvo durante 2 h a -10°C. Entonces se enfrió de nuevo a -78°C y se añadieron 10 ml (131 mmol) de DMF. La reacción se calentó lentamente a TA y la mezcla de reacción se vertió sobre 1 l de acetato de etilo y 350 ml de ácido clorhídrico 1 N, se agitó después durante 15 min y se separó la fase orgánica. Se lavó con agua y solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró en rotavapor. El residuo se mezcló con dietiléter y el sólido se separó por filtración con succión y se secó a continuación. Se obtuvieron 12,3 g (73% d.t.) del producto como un sólido.

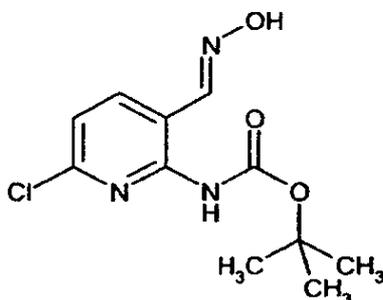
25 CLEM (método 3): $R_t = 2,19$ min ($m/z = 255$ ($M+H$)⁺).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 10,37$ (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 8,2 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 1,46 (s, 9H).

Ejemplo 26A

{6-Cloro-3-[(hidroxiimino)metil]piridin-2-il}carbamato de terc-butilo

30



35

Se dispusieron 15,45 g (60,2 mmol) de (6-cloro-3-formilpiridin-2-il)carbamato de terc-butilo (Ejemplo 25A) en 750 ml de etanol y se mezclaron con una solución de 225 ml de agua y 9,38 g (120,4 mmol) de acetato sódico y se agitó durante 5 min. Se añadió una solución de 225 ml de agua y 8,36 g (114,4 mmol) de clorhidrato de hidroxilamina y se agitó durante 4 h a TA. Se concentró la mezcla de reacción en rotavapor a 20°C. El residuo se recogió en acetato de etilo, se lavó dos veces con solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y una vez con solución saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró en rotavapor a 20°C. Se obtuvieron 15,5 g (80% d.t.) del producto como un sólido.

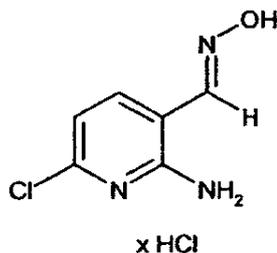
40

CLEM (método 3): $R_t = 2,08$ min ($m/z = 270$ (M+H)).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 11,71$ (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,3 (d, 1H), 1,49 (s, 9H).

Ejemplo 27A

Clorhidrato de 2-amino-6-cloropiridin-3-carbaldehidoxima



Se disolvieron 15,5 g (57 mmol) de {6-cloro-3-[(hidroxiimino)metil]piridin-2-il}carbamato de terc-butilo (Ejemplo 26A) en 285 ml de cloruro de hidrógeno 4 N en dioxano y se agitó después durante 30 min. Se concentró la mezcla de reacción a la mitad y se añadió la misma cantidad de dietiléter. La mezcla de reacción se agitó después durante 20 min y el producto se separó por filtración y se lavó seguidamente con dietiléter. Se obtuvieron 11 g (94% d.t.) del producto como un sólido.

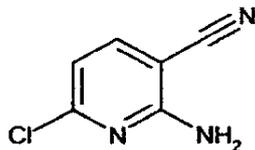
15

CLEM (método 6): $R_t = 1,09$ min ($m/z = 172$ (M+H) $^+$).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,27$ (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 6,65 (d, 1H).

Ejemplo 28A

2-Amino-6-cloropiridin-3-carbonitrilo



Se dispusieron 11,15 g (53,6 mmol) de clorhidrato de 2-amino-6-cloropiridin-3-carbaldehidoxima (Ejemplo 27A) en dioxano, se mezclaron con 13 ml (161 mmol) de piridina y se enfrió a 0°C. Se añadieron 8,3 ml (58,95 mmol) de anhídrido del ácido trifluoroacético, se calentó la reacción a TA y se agitó a continuación durante 2 h a 60°C. La mezcla de reacción se recogió en una mezcla de acetato de etilo y solución de hidrogenocarbonato sódico. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró en rotavapor. El residuo se suspendió en diclorometano:dietiléter 3:1 y el sólido se separó por filtración con succión y se secó. Se obtuvieron 5,56 g (66% d.t.) del producto como un sólido.

25

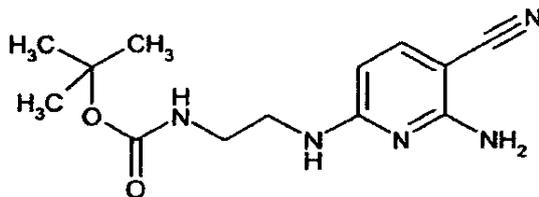
30

CLEM (método 6): $R_t = 1,0$ min ($m/z = 154$ (M+H) $^+$).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,91$ (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,69 (d, 1H).

Ejemplo 29A

{2-[(6-Amino-5-cianopiridin-2-il)amino]etil}carbamato de terc-butilo



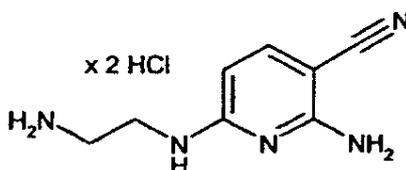
Se dispusieron 2 g (13 mmol) de 2-amino-6-cloropiridin-3-carbonitrilo (Ejemplo 28A) en 15 ml de DMSO y se mezclaron con 2,71 g (16,93 mmol) de N-Boc-etilenamina y 3,4 ml (19,54 mmol) de N,N-diisopropiletilamina. La mezcla de reacción se irradió durante 1,5 h a 115°C en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se recogió en una mezcla de acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró en rotavapor. Se obtuvieron 23,38 g (88% d.t.) del producto como un sólido.

CLEM (método 3): $R_t = 1,7$ min ($m/z = 278$ ($M+H$)⁺).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7,3$ (d, 1H), 7,0 (s, a, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,78 (d, 1H), 3,25 (c, 2H), 3,06 (c, 2H), 1,36 (s, 9H).

10 Ejemplo 30A

Diclorhidrato de 2-amino-6-[(2-aminoetil)amino]piridin-3-carbonitrilo



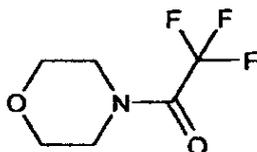
Se disolvieron 6,76 g (24,38 mmol) de {2-[(6-amino-5-cianopiridin-2-il)amino]etil}carbamato de terc-butilo (Ejemplo 29A) en 122 ml de solución de cloruro de hidrógeno 4 N en dioxano y se agitó después durante 30 min. Se concentró la mezcla de reacción a la mitad y se añadió la misma cantidad de dietiléter. La mezcla de reacción se agitó después durante 20 min y el producto se separó por filtración y se lavó seguidamente con dietiléter. Se obtuvieron 5,43 g (89% d.t.) del producto como un sólido.

CLEM (método 6): $R_t = 0,92$ min ($m/z = 177$ ($M+H$)⁺).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,1$ (s, 2H), 7,5 (d, 1H), 5,96 (d, 1H), 3,53 (c, 2H), 3,0 (c, 2H).

25 Ejemplo 31A

4-(Trifluoroacetil)morfolina



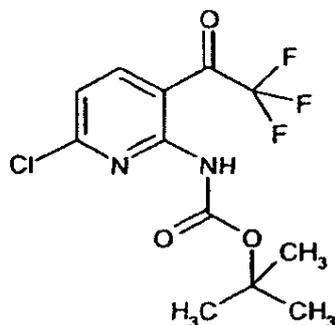
Se dispusieron 15 g (172 mmol) de morfolina en 750 ml de diclorometano y se añadieron a 0°C 29 ml (206 mmol) de anhídrido del ácido trifluoroacético y 119 ml (688 mmol) de N,N-diisopropiletilamina. La mezcla de reacción se calentó a TA y se agitó después durante 3 h a TA. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó sucesivamente con solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico, ácido clorhídrico 1 N y nuevamente solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico y se concentró en rotavapor. Se obtuvieron 28 g (88% d.t.) del producto como un aceite.

CLEM (método 9): $R_t = 1,22$ min ($m/z = 184$ ($M+H$)⁺).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,65$ (m, 2H), 3,56 (m, 2H).

40 Ejemplo 32A

[6-Cloro-3-(trifluoroacetil)piridin-2-il]carbamato de terc-butilo



5

Se dispusieron 8 g (35 mmol) de (6-cloropiridin-3-il)carbamato de terc-butilo (Ejemplo 24A) en 100 ml de THF y se enfrió a -50°C . Se añadieron gota a gota 55 ml (87 mmol) de butillitio (1,6 N). Tras la finalización del goteo se calentó la reacción lentamente a -10°C y se agitó durante 2 h a 0°C . A continuación se enfrió de nuevo a -40°C y se añadieron 12,8 g (70 mmol) de 4-(trifluoroacetil)morfolina (Ejemplo 21A) disueltos en 4 ml de THF. La solución de reacción se agitó después durante 1 h a -40°C , después se vertió a -40°C sobre 1 l de acetato de etilo y 350 ml de solución de cloruro amónico y se extrajo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró en rotavapor. La mezcla de reacción se cromatografió en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 10:1). Se obtuvieron 9 g (79% d.t.) del producto como un aceite.

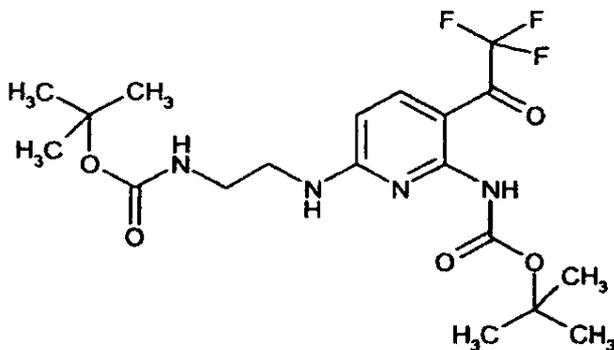
15

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 10,96$ (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,4 (d, 1H), 1,43 (s, 9H).

Ejemplo 33A

[6-({2-[(terc-Butoxicarbonil)amino]etil}amino)-3-(trifluoroacetil)piridin-2-il]carbamato de terc-butilo

20



25

Se dispusieron 5 g (15,4 mmol) de [6-cloro-3-(trifluoroacetil)piridin-2-il]carbamato de terc-butilo (Ejemplo 32A) en 37,5 ml de DMSO y se mezclaron con 3,2 g (20 mmol) de N-Boc-etilenamina y 4 ml (23 mmol) de N,N-diisopropiletilamina. La mezcla de reacción se irradió durante 0,5 h a 90°C en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se recogió en una mezcla de acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró en rotavapor. La mezcla de reacción se cromatografió en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 5:1 \rightarrow 1:1). Se obtuvieron 2,5 g (34% d.t.) del producto como un sólido.

30

CLEM (método 6): $R_t = 2,44$ min ($m/z = 449$ ($M+H$) $^+$).

35

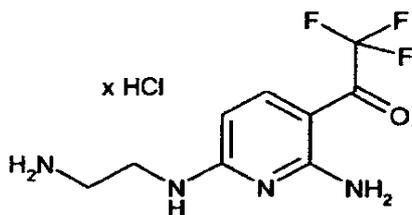
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 10,75$ (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,28 (d, 1H), 3,48 (s, a, 2H), 3,17 (s, a, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,30 (s, 9H).

Ejemplo 34A

Clorhidrato de 1-{2-amino-6-[(2-aminoetil)amino]piridin-3-il}-2,2,2-trifluoroetanolona

40

5



10

Se disolvieron 2,5 g (5,57 mmol) de [6-({2-[(terc-butoxicarbonil)amino]etil}amino)-3-(trifluoroacetil)piridin-2-il]carbamato de terc-butilo (Ejemplo 33A) en 15 ml de solución de cloruro de hidrógeno 4 N en dioxano y se agitó después durante 20 min. Se concentró la mezcla de reacción a la mitad y se añadió la misma cantidad de dietiléter. La mezcla de reacción se agitó después durante 20 min y el producto se separó por filtración y se lavó seguidamente con dietiléter. Se obtuvieron 1,4 g (89% d.t.) del producto como un sólido.

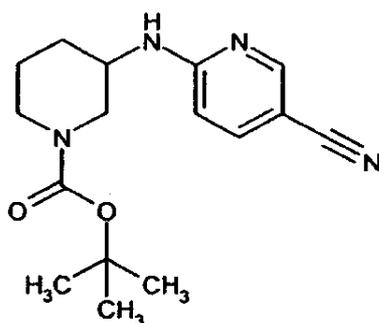
CLEM (método 6): $R_t = 0,73$ min ($m/z = 249$ (M+H)⁺).

Ejemplo 35A

15

3-[(5-Cianopiridin-2-il)amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

20



25

Se suspendieron 1,0 g (4,99 mmol) de 3-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo y 1,383 g (9,99 mmol) de 6-cloropiridin-3-carbonitrilo y 1,29 g (9,99 mmol) de diisopropilamina en 40 ml de DMSO y se calentó durante 45 min en un microondas a 140°C. La mezcla de reacción se liberó ampliamente del DMSO por destilación con tubo de bolas, se mezcló con agua y el precipitado que se formó se separó por filtración. Tras secado a alto vacío se obtuvieron 2,24 g (46% d.t.) del producto.

CLEM (método 3): $R_t = 2,23$ min ($m/z = 303$ (M+H)⁺).

Ejemplo 36A

30

Clorhidrato de 6-(piperidin-3-ilamino)piridin-3-carbonitrilo

35



Se disolvieron en 4,3 ml de una solución de ácido clorhídrico en dioxano (4 M) 2,24 g (3,4 mmol) de 3-[(5-cianopiridin-2-il)amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 35A) y se agitó durante 3 h a TA. Tras completarse la reacción se eliminó completamente el disolvente. Se obtuvieron 1,74 g (90% d.t.) del producto como un sólido.

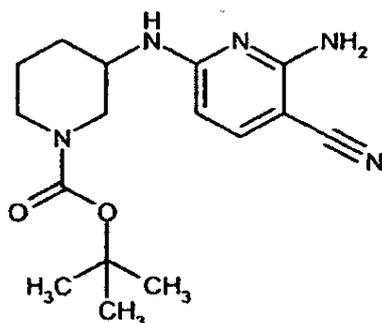
CLEM (método 8): $R_t = 0,27$ min ($m/z = 203$ (M+H)⁺).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9,13$ (m, 1H), 9,0 (m, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,74 (dd, 1H), 6,63 (d, 1H), 5,58 (s, a), 4,19 (s, a, 1H), 3,57 (s, 1H), 3,34 (d, 1H), 3,14 (d, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,7-2,81 (m, 1H), 1,82-2,0 (m, 2H), 1,82-2,0 (m, 2H), 1,63-1,79 (m, 1H), 1,48-1,59 (m, 1H).

5 Ejemplo 37A

3-[(6-Amino-5-cianopiridin-2-il)amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

10



15 Se suspendieron 2,15 g (10,7 mmol) de 3-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo, 1,50 g (9,77 mmol) de 2-amino-6-cloropiridin-3-carbonitrilo (Ejemplo 28A) y 1,89 g (14,7 mmol) de diisopropiletilamina en 6 ml de DMSO y se calentó durante 8 h en un reactor de microondas a 130°C. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y agua (40 ml), la fase orgánica se separó y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico (50 ml), se secó sobre sulfato magnésico y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 4:1 a 11:1). Se obtuvieron 2,04 g (60% d.t.) del producto como un sólido.

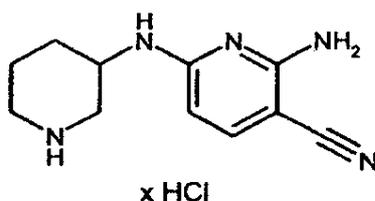
20

CLEM (método 6): $R_t = 1,69$ min ($m/z = 318$ (M+H)⁺).

Ejemplo 38A

Clorhidrato de 2-amino-6-(piperidin-3-ilamino)piridin-3-carbonitrilo

25



30 Se disolvieron en 40 ml de una solución de ácido clorhídrico en dioxano (4 M) 2,00 g (6,3 mmol) de 3-[(6-amino-5-cianopiridin-2-il)amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 37A) y se agitó durante 2 h a TA. Tras completarse la reacción se concentró el disolvente a la mitad y se añadieron 20 ml de dietiléter. El precipitado se separó por filtración y se secó. Se obtuvieron 1,80 g (100% d.t.) del producto como un sólido.

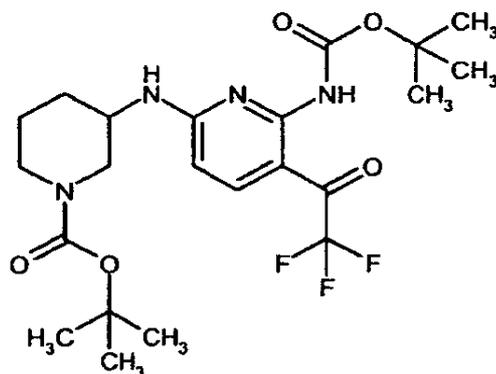
CLEM (método 8): $R_t = 0,25$ min ($m/z = 218$ (M+H)⁺).

35 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9,38$ (m a, 1H), 8,97 (m a, 1H), 8,25 (m a, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,40 (s a, 2H), 6,01 (d, 1H), 4,16 (m a, 1H), 3,34 (m a, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,89 (m, 2H), 2,00-1,84 (m, 2H), 1,73 (m, 1H), 1,55 (m, 1H).

Ejemplo 39A

3-({6-[(terc-Butoxicarbonil)amino]-5-(trifluoroacetil)piridin-2-il}amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

5



10 Se suspendieron 561 mg (2,8 mmol) de 3-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo, 700 mg (2,16 mmol) de [6-cloro-3-(trifluoroacetil)piridin-2-il]carbamato de terc-butilo (Ejemplo 32A) y 0,56 ml (3,23 mmol) de diisopropiletilamina en 14 ml de DMSO y se calentó durante 45 min en un reactor de microondas a 90°C. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro amónico (tres veces 40 ml) y luego con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (40 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice (eluyente: ciclohexano-acetato de etilo 5:1 a 11:1). Se obtuvieron 670 mg (63% d.t.) del producto.

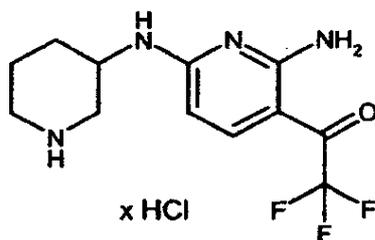
15

CLEM (método 6): $R_t = 2,70$ min ($m/z = 489$ (M+H)⁺).

Ejemplo 40A

Clorhidrato de 1-[2-amino-6-(piperidin-3-ilamino)piridin-3-il]-2,2,2-trifluoroetanona

20



25

30 Se disolvieron en 25 ml de una solución de ácido clorhídrico en dioxano (4 M) 670 mg (1,37 mmol) de 3-([6-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-(trifluoroacetil)piridin-2-il]amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 39A) y se agitó durante 20 h a TA. Tras completarse la reacción se diluyó la mezcla de reacción con dietiléter (100 ml) y el precipitado se separó por filtración y se lavó con dietiléter (100 ml) y se secó. Se obtuvieron 286 mg (64% d.t.) del producto como un sólido.

30

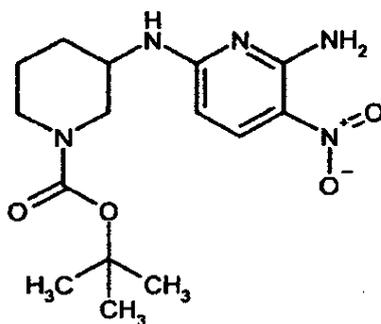
CLEM (método 6): $R_t = 0,81$ min ($m/z = 289$ (M+H)⁺).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9,26$ (s a, 1H), 9,07 (s a, 1H), 8,8,34 (s a, 1H), 7,59 (d, 1H), 6,22 (a, 2H), 6,03 (d, 1H), 4,25 (m a, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 2,93 (m, 2H), 2,00-1,85 (m, 2H), 1,73 (m, 1H), 1,56 (m, 1H).

Ejemplo 41A

35 3-[(6-Amino-5-nitropiridin-2-il)amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

5



10

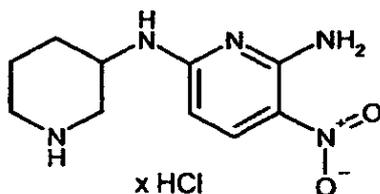
Se suspendieron 500 mg (2,11 mmol) de 3-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo, 772 mg (4,22 mmol) de 2-amino-6-cloro-3-nitropiridina y 1,05 ml (6,34 mmol) de diisopropiletilamina en 18 ml de DMSO y se calentó durante 45 min en un reactor de microondas a 120°C. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa. Se obtuvieron 600 mg (81% d.t.) del producto como un sólido.

CLEM (método 6): $R_t = 1,77$ min ($m/z = 338$ (M+H)⁺).

Ejemplo 42A

15

Clorhidrato de 3-nitro-N⁶-(piperidin-3-il)piridin-2,6-diamina



20

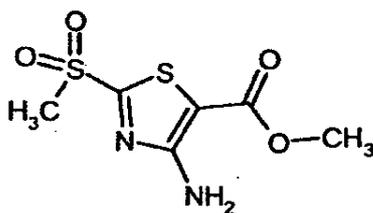
Se disolvieron en 40 ml de una solución de ácido clorhídrico en dioxano (4 M) 610 mg (1,62 mmol) de 3-[(6-amino-5-nitropiridin-2-il)amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 41A) y se agitó durante 30 min a TA. Tras completarse la reacción se eliminó completamente el disolvente. Se obtuvieron 662 mg del producto bruto.

CLEM (método 4): $R_t = 0,86$ min ($m/z = 238$ (M+H)⁺).

Ejemplo 43A

25

4-Amino-2-(metilsulfonil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo



30

35

Se disolvieron en 170 ml de agua 5,12 g (8,32 mmol) de Oxone[®] y se enfrió a 5°C. Entonces se añadió gota a gota una solución de 1 g (4,90 mmol) de 4-amino-2-(metilsulfanil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo en 18 ml de metanol y se agitó la solución durante 3 h a TA. Se eliminó la mayor parte del metanol y se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato sódico. Tras eliminar el disolvente y secar el residuo a alto vacío se utilizó el sólido obtenido (824 mg (43% d.t.)) sin purificación adicional.

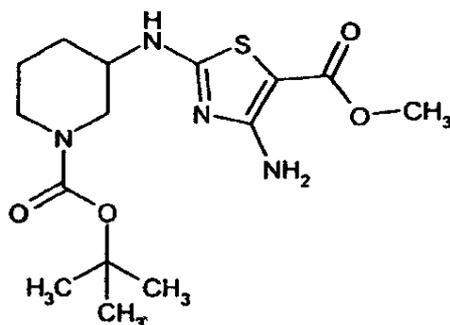
CLEM (método 3): $R_t = 1,52$ min ($m/z = 237$ (M+H)⁺).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7,36$ (s, a, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,45 (s, 3H).

Ejemplo 44A

3-[[4-Amino-5-(metoxicarbonil)-1,3-tiazol-2-il]amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

5



10 Análogamente a la preparación del Ejemplo 49A se obtuvieron a partir de 335 mg (1,42 mmol) de clorhidrato de 3-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo y 3190 mg (2,84 mmol) de 4-amino-2-(metilsulfonil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo 158 mg (29% d.t.) del producto como un sólido.

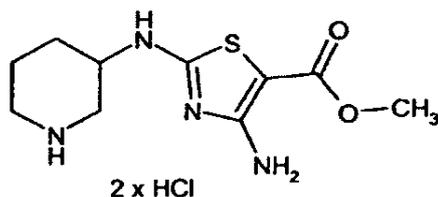
CLEM (método 8): $R_t = 1,06$ min ($m/z = 357$ ($M+H$)⁺).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,32$ (d, 1H), 6,79 (s, a, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,55 (m, 2H), 1,89 (m, 1H), 1,71 (m, 1H), 1,5 (m, 1H), 1,35 (s, 11H).

15 Ejemplo 45A

Diclorhidrato de 4-amino-2-(piperidin-3-ilamino)-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo

20



Análogamente a la preparación del Ejemplo 38A se obtuvieron a partir de 150 mg (0,39 mmol) de 3-[[4-amino-5-(metoxicarbonil)-1,3-tiazol-2-il]amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo y 20 ml de ácido clorhídrico en dioxano (4 M) 130 mg (99% d.t.) del producto como un sólido.

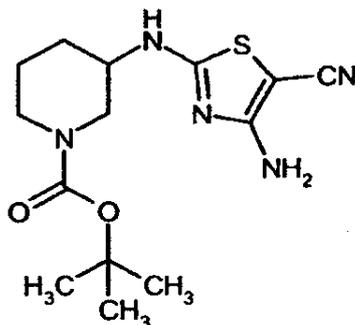
25 CLEM (método 8): $R_t = 0,26$ min ($m/z = 257$ ($M+H$)⁺).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9,04$ (s, a, 2H), 8,51 (d, 1H), 3,9 (m, 2H), 3,6 (s, 3H), 3,34 (d, 1H), 3,11 (d, 1H), 2,75-2,94 (m, 2H), 1,93-2,04 (m, 1H), 1,8-1,91 (m, 1H), 1,60-1,76 (m, 1H), 1,43-1,57 (m, 1H).

Ejemplo 46A

3-[[4-Amino-5-ciano-1,3-tiazol-2-il]amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

30



35

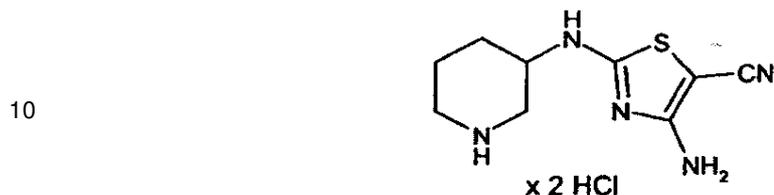
Se disolvieron 643 mg (3,17 mmol) de 4-amino-2-(metilsulfonil)-1,3-tiazol-5-carbonitrilo (Ejemplo 69A) en 16 ml de DMSO y se mezclaron con 500 mg (2,11 mmol) de 3-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo así como 3,49 ml

(21,12 mmol) de N,N-diisopropiletilamina. Se calentó durante 45 min a 120°C en un microondas. La mezcla de reacción se recogió en una mezcla de acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró en rotavapor. El producto bruto se utilizó sin purificación adicional.

5 CLEM (método 8): $R_t = 1,0$ min ($m/z = 357$ (M+H)⁺).

Ejemplo 47A

Diclorhidrato de 4-amino-2-(piperidin-3-ilamino)1,3-tiazol-5-carbonitrilo

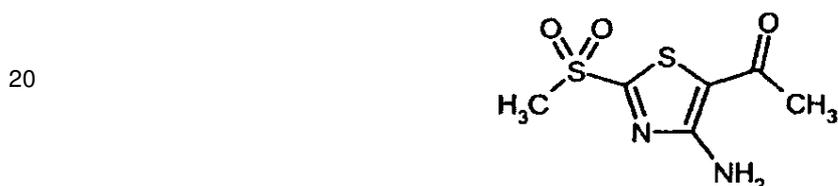


15 Análogamente a la preparación del Ejemplo 38A se obtuvieron a partir de 240 mg (0,7 mmol) de 3-[[4-amino-5-ciano-1,3-tiazol-2-il]amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 46A) y 25 ml de ácido clorhídrico en dioxano (4 M) 265 mg (57% d.t.) del producto como un sólido.

CLEM (método 9): $R_t = 0,74$ min ($m/z = 224$ (M+H)⁺).

Ejemplo 48A

1-[4-Amino-2-(metilsulfonyl)-1,3-tiazol-5-il]etanona

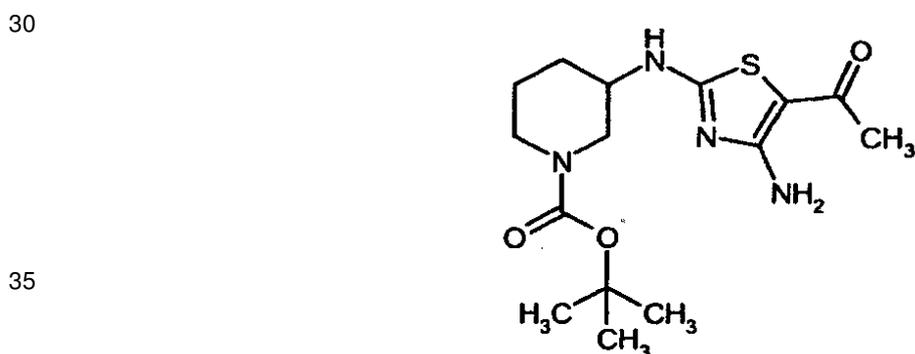


25 Se disolvieron en 9 ml de agua 2,755 g (4,52 mmol) de Oxone[®] y se añadieron gota a gota a 5°C 500 mg (2,66 mmol) de 1-[4-amino-2-(metilsulfanil)-1,3-tiazol-5-il]etanona disueltos en 9 ml de metanol. Se dejó agitando durante 3 h a TA, se redujo el metanol en rotavapor y se extrajo el residuo dos veces con diclorometano. Tras eliminar el disolvente se obtuvieron 395 mg (52% d.t.) del producto como un sólido.

CLEM (método 3): $R_t = 1,17$ min ($m/z = 221$ (M+H)⁺).

Ejemplo 49A

3-[(5-Acetil-4-amino-1,3-tiazol-2-il)amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



Se disolvieron 390 mg (1,77 mmol) de 1-[4-amino-2-(metilsulfonyl)-1,3-tiazol-5-il]etanona (Ejemplo 48A) en 5 ml de DMSO y se mezclaron con 209,6 mg (0,89 mmol) de 3-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo así como 0,585 ml

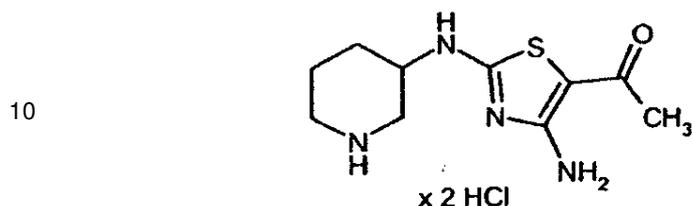
(3,54 mmol) de N,N-diisopropiletilamina. Se calentó durante 45 min a 120°C en un microondas. Tras purificación mediante HPLC preparativa se obtuvieron 162 mg (52% d.t.) del producto como un sólido.

CLEM (método 8): $R_t = 1,87$ min ($m/z = 341$ (M+H)⁺).

5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,56$ (d, 1H), 7,70 (s, a, 2H), 3,81 (m, 4H), 3,56 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,91 (m, 1H), 1,71 (m, 1H), 1,51 (m, 1H), 1,36 (s, 9H).

Ejemplo 50A

Diclorhidrato de 1-[4-amino-2-(piperidin-3-ilamino)-1,3-tiazol-5-il]etanona



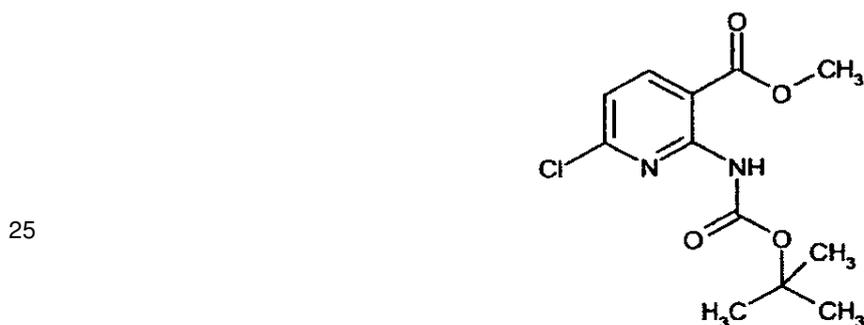
15 Análogamente a la preparación del Ejemplo 38A se obtuvieron a partir de 160 mg (0,15 mmol) de 3-[(5-acetil-4-amino-1,3-tiazol-2-il)amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 49A) y 20 ml de ácido clorhídrico en dioxano (4 M) 40 mg (87% d.t.) del producto como un sólido.

CLEM (método 9): $R_t = 0,81$ min ($m/z = 241$ (M+H)⁺).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9,22$ (s, a, 2H), 8,93 (d, 1H), 7,7 (s, a, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,35 (d, 1H), 3,12 (d, 1H), 2,86 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,93-2,05 (m, 1H), 1,8-1,93 (m, 1H), 1,61-1,78 (m, 1H), 1,45-1,6 (m, 1H).

Ejemplo 51A

20 2-[(terc-Butoxicarbonil)amino]-6-cloropiridin-3-carboxilato de metilo

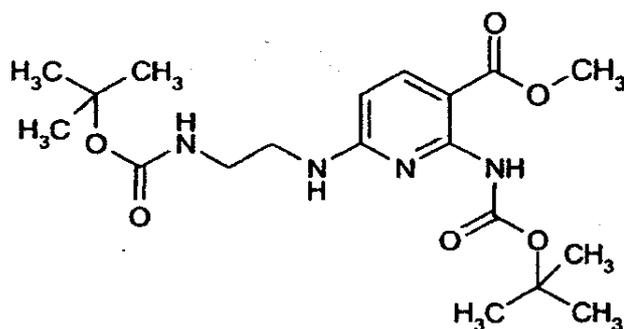


30 Se dispusieron 2,0 g (8,7 mmol) de (6-cloropiridin-2-il)carbamato de terc-butilo (Ejemplo 24A) en 50 ml de THF y se enfrió a -78°C. Se añadieron gota a gota 13,7 ml (22 mmol) de butillitio (1,6 N). Tras la finalización del goteo se calentó la reacción lentamente a -10°C y se mantuvo durante 2 h a -10°C. A continuación se enfrió de nuevo a -78°C y se añadieron 870 mg (9,2 mmol) de cloroformiato de metilo. La solución de reacción se calentó durante 12 h a TA, después la mezcla de reacción se vertió sobre 150 ml de acetato de etilo y 80 ml de solución de ácido clorhídrico (1 N) y se agitó después durante 15 min. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró en rotavapor. La mezcla de reacción se cromatografió en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 10:1). Se obtuvieron 1018 mg (33% d.t.) del producto como un aceite.

CLEM (método 8): $R_t = 1,25$ min ($m/z = 187$ (M+H-Boc)⁺).

Ejemplo 52A

40 2-[(terc-Butoxicarbonil)amino]-6-({2-[(terc-butoxicarbonil)amino]etil}amino)piridin-3-carboxilato de metilo



5

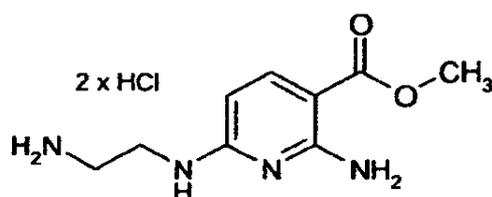
10 Análogamente a la preparación del Ejemplo 33A se obtuvieron a partir de 650 mg (2,3 mmol) de 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-6-cloropiridin-3-carboxilato de metilo (Ejemplo 51A) y 363 mg (2,3 mmol) de N-Boc-etilendiamina 500 mg (50% d.t.) del producto como un sólido.

CLEM (método 8): $R_t = 1,32$ min ($m/z = 411$ (M+H)⁺).

Ejemplo 53A

Diclorhidrato de 2-amino-6-[(2-aminoetil)amino]piridin-3-carboxilato de metilo

15



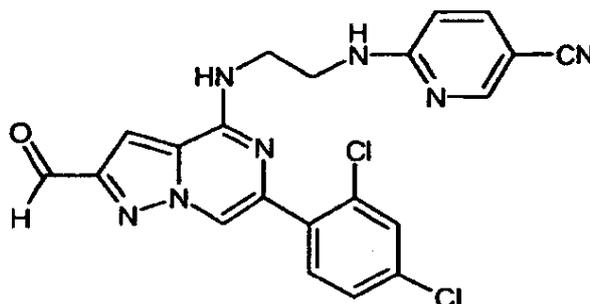
20 Análogamente a la preparación del Ejemplo 38A se obtuvieron a partir de 496 mg (1,2 mmol) de 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-6-[(2-[(terc-butoxicarbonil)amino]etil)amino]piridin-3-carboxilato de metilo (Ejemplo 52A) 363 mg (82% d.t.) del producto como un sólido.

CLEM (método 9): $R_t = 0,75$ min ($m/z = 212$ (M+H-2HCl)⁺).

Ejemplo 54A

6-[(2-[[6-(2,4-Diclorofenil)2-formilpirazolo[1,5-a]pirazin-4-il]amino}etil)amino]piridin-3-carbonitrilo

25



30

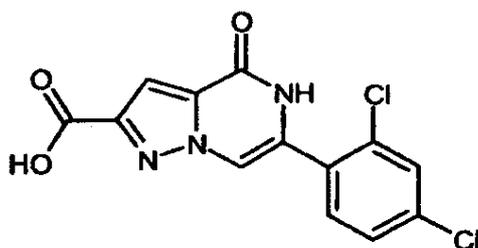
35 Se suspendieron 1,2 g (2,64 mmol) de 6-[(2-[[6-(2,4-diclorofenil)2-(hidroximetil)formilpirazolo[1,5-a]pirazin-4-il]amino}etil)amino]piridin-3-carbonitrilo (Ejemplo 42) en 80 ml de diclorometano (previamente agitado con agua). A esto se le añadieron 80 ml de 1,2-dimetoxietano y 40 ml de DMF y se enfrió a 0°C. Se añadieron 2,46 g (5,81 mmol) de peryodinano de Dess-Martin, se retiró el baño de hielo y se agitó durante 2 h a TA. La mezcla de reacción se mezcló con acetato de etilo y se lavó primeramente con una solución de tiosulfato sódico al 10% y luego con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. Tras secado de la fase orgánica con sulfato sódico y eliminación del disolvente a vacío se obtuvieron 1,2 g (94% d.t.) del producto como un sólido, que se hizo reaccionar sin purificación adicional.

CLEM (método 9): $R_t = 2,50$ min ($m/z = 452$ (M+H)⁺).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 10,1$ (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,30 (t, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,53 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H), 3,55-3,7 (m, 4H).

Ejemplo 55A

5 Ácido 6-(2,4-diclorofenil)-4-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxílico



10

Se suspendieron 500 mg (1,42 mmol) de éster etílico del ácido 6-(2,4-diclorofenil)-4-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxílico (Ejemplo 11A) en 60 ml de 1,2-dimetoxietano, se añadió hidróxido sódico acuoso 1 M (5,7 ml, 5,7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a TA. La mezcla de reacción se vertió sobre agua y se ajustó a pH ácido de 2 con ácido clorhídrico acuoso 2 M. El precipitado se separó por filtración y después se lavó con agua. Tras secado se obtuvieron 430 mg (93% d.t.) del producto como un sólido.

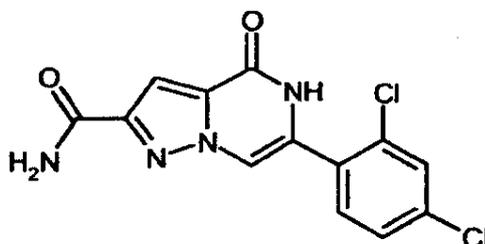
15

CLEM (método 6): $R_t = 1,31$ min ($m/z = 324$ (M+H)⁺).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 13,29$ (a, 1H), 11,80 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,48 (s, 1H).

Ejemplo 56A

6-(2,4-Diclorofenil)-4-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxamida



25

Se dispusieron 360 mg (1,11 mmol) de ácido 6-(2,4-diclorofenil)-4-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxílico (Ejemplo 55A) en diclorometano (30 ml) y DMF (10 ml) y se añadieron 320 mg (1,67 mmol) de EDC, 225 mg (1,67 mmol) de HOBt y 407 mg (3,33 mmol) de DMAP, seguido de amoníaco 0,5 M en dioxano (2,44 ml, 1,22 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 20 h a TA, el disolvente se concentró, el residuo se vertió sobre agua (25 ml) y el precipitado se separó por filtración y se lavó con agua y acetonitrilo. Tras secado se obtuvieron 260 mg (72% d.t.) del producto como un sólido.

30

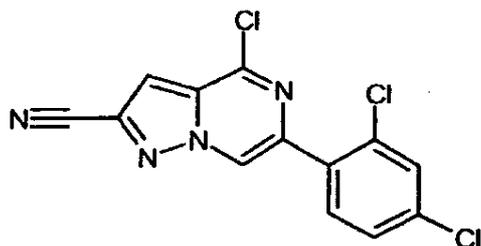
CLEM (método 3): $R_t = 1,69$ min ($m/z = 323$ (M+H)⁺).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 11,77$ (a, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,47 (s, 1H).

35

Ejemplo 57A

4-Cloro-6-(2,4-diclorofenil)pirazolo[1,5-a]pirazin-2-carbonitrilo



5

Análogamente a la preparación del Ejemplo 16A se obtuvieron a partir de 260 mg (0,81 mmol) de 6-(2,4-diclorofenil)-4-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxamida (Ejemplo 56A) por reacción con cloruro de fosforilo 230 mg (77% d.t.) del producto como un sólido.

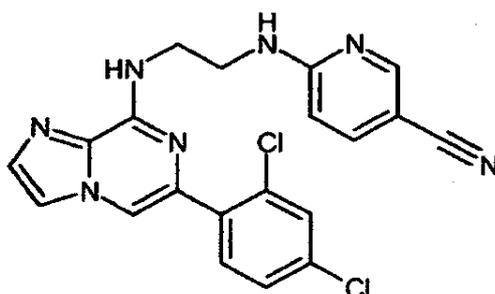
10 CLEM (método 3): $R_t = 2,86$ min ($m/z = 323$ (M+H)⁺).

Ejemplos de realización

Ejemplo 1

6-[(2-[[6-(2,4-Diclorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino]etil)amino]nicotinonitrilo

15



20

Se dispusieron en 3 ml de DMSO 108 mg (0,3625 mmol) de 8-cloro-6-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-a]pirazina (Ejemplo 5A) y se mezclaron con 150 mg (0,543 mmol) de 6-[(2-aminoetil)amino]nicotinonitrilo (Ejemplo 2A) y 0,63 ml (3,62 mmol) de N,N-diisopropiletilamina. Se calentó durante 12 h a 120°C. Se obtuvieron tras purificación por cromatografía en gel de sílice 60 (eluyente: diclorometano/metanol 100:1) 12 mg (77% d.t.) del producto.

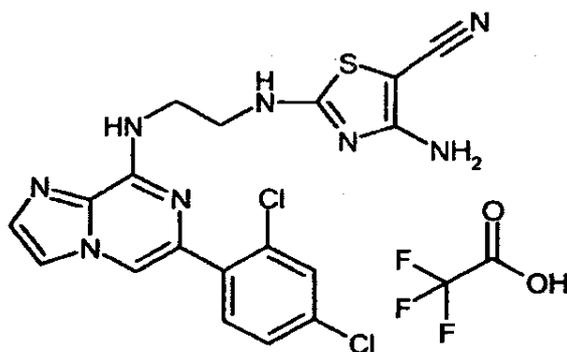
25 CLEM (método 6): $R_t = 1,97$ min ($m/z = 424$ (M+H)⁺).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,35$ (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,74 (s, a, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,49 (dd, 1H), 6,53 (s, a, 1H), 3,66 (t, 2H), 3,58 (t, a, 2H).

Ejemplo 2

30 Trifluoroacetato de 4-amino-2-[(2-[[6-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino]etil)amino]-1,3-tiazol-5-carbonitrilo

35



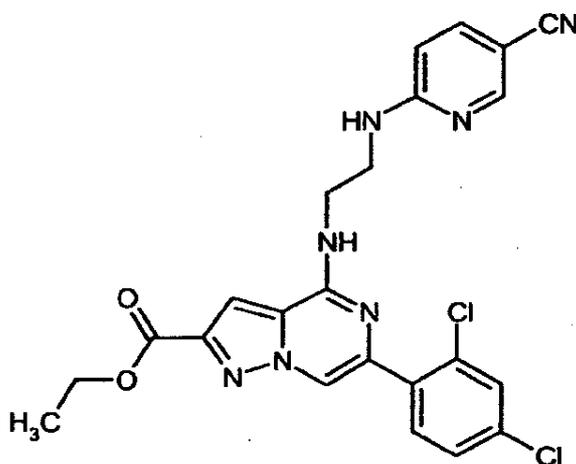
Se dispusieron 80 mg (0,2 mmol) de 4-amino-2-((2-[(6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino]etil)amino)-1,3-tiazol-5-carbonitrilo (Ejemplo 9) bajo argón en 4,5 ml de dioxano y 1,3 ml de solución saturada de carbonato sódico y se mezclaron con 48 mg (0,25 mmol) de ácido 2,4-diclorobencenoborónico así como 22 mg (0,02 mmol) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0). Se calentó durante 1 h a 160°C en un microondas. La mezcla de reacción se concentró en rotavapor. Tras purificación mediante HPLC preparativa se obtuvieron 35 mg (33% d.t.) del producto como un sólido.

CLEM (método 8): $R_t = 1,16$ min ($m/z = 444$ (M+H)⁺).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,48$ (t, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,9 (s, ancho, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,51 (dd, 1H), 3,67 (c, 2H), 3,49 (c, 2H).

10 Ejemplo 3

Éster etílico del ácido 4-((2-[(5-cianopiridin-2-il)amino]etil)amino)-6-(2,4-diclorofenil)pirazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxílico



Se dispuso en 15 ml de DMSO seco 1 g (5 mmol) de éster etílico del ácido 4-cloro-6-(2,4-diclorofenil)pirazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxílico (Ejemplo 12A) y se mezcló con 1,55 g (4,22 mmol) de diclorhidrato de 6-[(2-aminoetil)amino]nicotinonitrilo (Ejemplo 2A) y 5,8 ml (33,5 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y se calentó a 150°C durante 30 min en un microondas. Se añadió a la mezcla de reacción acetato de etilo y ácido cítrico al 10%. La fase orgánica se lavó con solución de cloruro sódico y se secó sobre sulfato magnésico. Tras concentrar se obtuvieron 1,4 g (70% d.t.) del producto como un sólido.

CLEM (método 6): $R_t = 2,31$ min ($m/z = 496$ (M+H)⁺).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,38$ (d, 1H), 8,3 (s, 1H), 8,15 (t, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,59 (dd, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,52 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H), 4,35 (t, 2H), 3,7-3,55 (m, 4H), 1,34 (s, 3H).

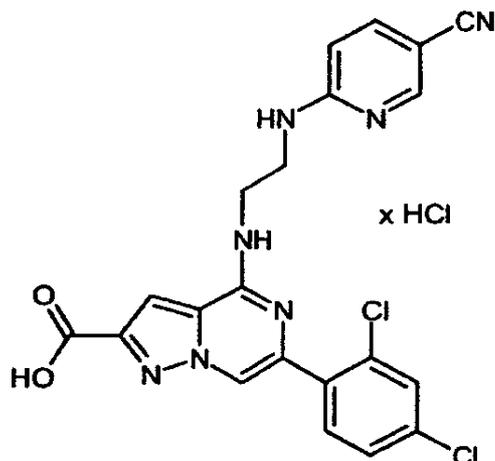
Ejemplo 4

Clorhidrato del ácido 4-((2-[(5-cianopiridin-2-il)amino]etil)amino)-6-(2,4-diclorofenil)pirazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxílico

35

5

10



15

Se disolvieron 80 mg (0,16 mmol) del éster (Ejemplo 3) en 5 ml de 1,2-dimetoxietano y se mezclaron con 2,5 ml de agua así como 0,43 ml (0,4 mmol) de solución de hidróxido sódico 1 N. La solución se agitó durante 2 h a TA. Se dispusieron 20 ml de ácido clorhídrico diluido (pH 3) y la solución de reacción se añadió lentamente gota a gota. Se agitó después durante 30 min, el producto se separó por filtración y se lavó después con dietiléter. Se obtuvieron tras secado a alto vacío 70 mg (84% d.t.) del producto como un sólido.

CLEM (método 3): $R_t = 2,59$ min ($m/z = 468$ ($M+H$)⁺).

20

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,38$ (d, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,17 (t, 1H), 7,77 (s, a, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,53 (d, 1H), 3,7-3,56 (m, 4H).

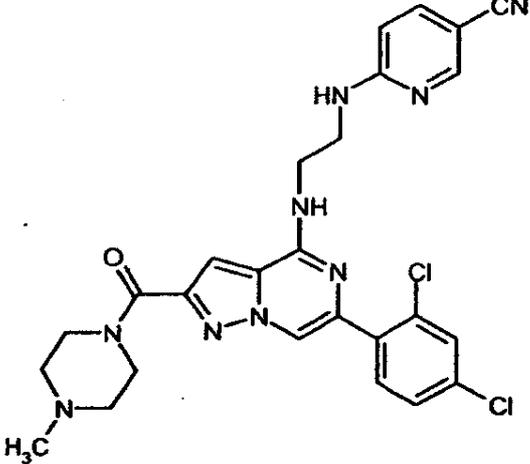
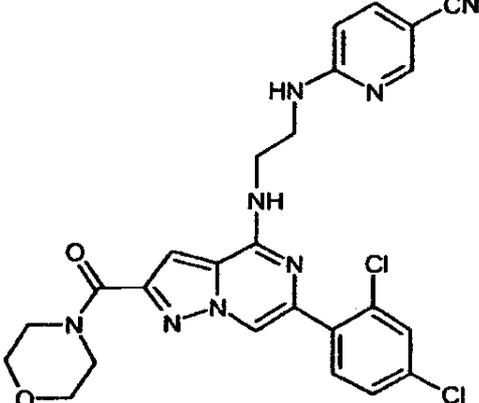
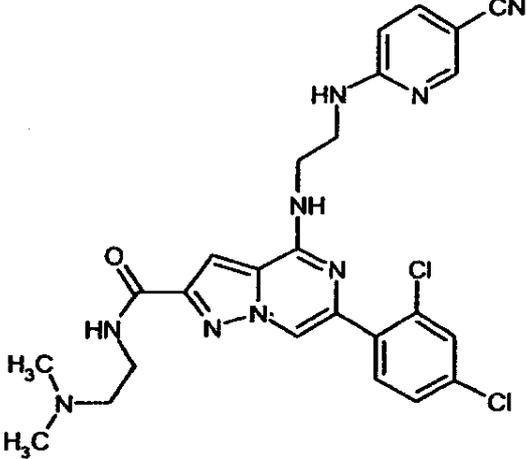
Descripción experimental general para acoplamiento amida:

Se dispusieron 0,16 mmol de ácido (Ejemplo 4) en 2 ml de DMF y se mezclaron sucesivamente con 0,17 mmol de HATU, 0,48 mmol de N,N-diisopropiletilamina y 0,21 mmol de amina. Se agitó durante 12 h a TA. Tras purificación mediante HPLC preparativa se obtuvieron 60%-95% d.t. del producto como un sólido.

25

Conforme a la descripción experimental general para acoplamiento amida se prepararon los siguientes compuestos

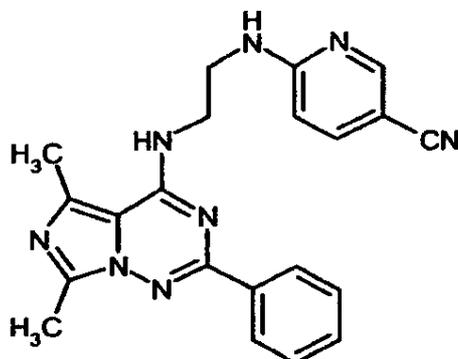
Ej.	Estructura	Caracterización
5		<p>CL/MS (método 8): $R_t = 0,89$ min, ($m/z = 593$ ($M+H$)⁺) RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 10,81$ (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,56 (d, 1H), 4,89 (d, 2H), 4,61 (d, 1H), 3,65 (m, 6H), 3,48 (c, 3H), 3,27 (t, 1H), 3,12 (m, 4H), 2,79 (d, 3H).</p>

Ej.	Estructura	Caracterización
6		<p>CL/MS (método 6): $R_t = 1,60$ min, ($m/z = 551 (M+H)^+$) RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8,38$ (d, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,56 (d, 1H), 3,67 (m, 8H), 3,38 (s, ancho, 4H), 2,38 (s, 3H).</p>
7		<p>CL/MS (método 8): $R_t = 1,28$ min, ($m/z = 537 (M+H)^+$) RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8,39$ (d, 1H), 8,25 (s, ancho, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,6 (d, 1H), 3,73 (m, ancho, 8H), 3,63 (s, ancho, 4H).</p>
8		<p>CL/MS (método 8): $R_t = 0,98$ min, ($m/z = 538 (M+H)^+$) RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 10,09$ (s, 1H), 8,8 (t, 1H), 8,39 (d, 2H), 8,19 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,54 (m, 2H), 6,62 (d, 1H), 3,73-3,58 (m, 6H), 3,27 (c, 2H), 2,8 (d, 6H).</p>

Ejemplo 9

6-((2-[(5,7-Dimetil-2-fenilimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-il)amino]etil)amino)nicotinonitrilo

5



10

En 4 ml de DMSO se dispusieron 183 mg (0,71 mmol) de 4-cloro-5,7-dimetil-2-fenilimidazo[5,1-f][1,2,4]triazina (Ejemplo 16A) y se mezclaron con 200 mg (0,85 mmol) de 6-[(2-aminoetil)amino]nicotinonitrilo (Ejemplo 2A) y 1,23 ml (7 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y se calentó a 150°C durante 12 h. Se obtuvieron tras purificación por cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 100:1) 10 mg (4% d.t.) del producto.

15 CLEM (método 6): $R_t = 1,40$ min ($m/z = 385$ (M+H)⁺).

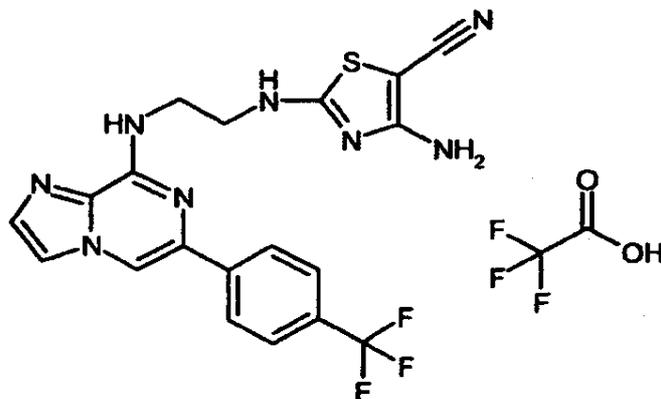
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,43$ (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,59 (t, 2H), 7,55 (c, 1H), 7,46 (m, 2H), 6,50 (d, 1H), 3,86 (c, 2H), 3,67 (s, ancho, 2H), 2,5 (s, 6H).

Ejemplo 10

20 Trifluoroacetato de 4-amino-2-[[2-((6-[4-trifluorometil]fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino)etil]amino]-1,3-tiazol-5-

carbonitrilo

20



25

30 Se dispusieron bajo argón en 4,5 ml de dioxano y 1,3 ml de solución saturada de hidrogenocarbonato sódico 80 mg (0,192 mmol) de 4-amino-2-[[2-((6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino)etil]amino]-1,3-tiazol-5-carbonitrilo (Ejemplo 9A) y se mezclaron con 47 mg (0,25 mmol) de ácido 4-(trifluorometil)-fenilborónico así como 22 mg (0,019 mmol) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0).

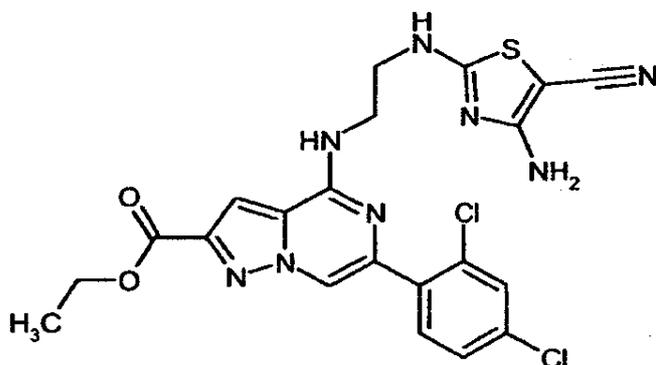
Se calentó durante 15 h a 120°C. La mezcla de reacción se concentró en rotavapor. Se obtuvieron tras purificación mediante HPLC preparativa 5 mg (5% d.t.) del producto.

35 CLEM (método 8): $R_t = 1,16$ min ($m/z = 445$ (M+H)⁺).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,59$ (s, 1H), 8,53 (t, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,86 (t, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,58 (s, 1H), 6,74 (s, ancho, 2H), 3,80 (c, 2H), 3,54 (c, 2H).

Ejemplo 11

4-({2-[(4-Amino-5-ciano-1,3-tiazol-2-il)amino]etil}amino)-6-(2,4-diclorofenil)pirazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxilato de etilo



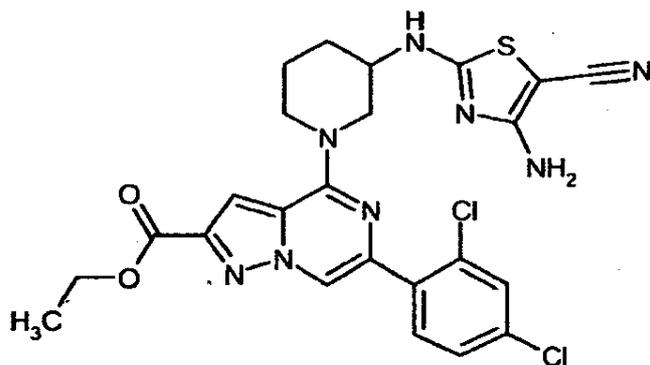
Análogamente a la prescripción descrita para el Ejemplo 3 se obtuvieron a partir de 300 mg (0,769 mmol) de éster etílico del ácido 4-cloro-6-(2,4-diclorofenil)pirazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxílico (Ejemplo 12A) por reacción con 239 mg (0,92 mmol) de diclorhidrato de 4-amino-2-[(2-aminoetil)amino]-1,3-tiazol-5-carbonitrilo (Ejemplo 8A) y purificación por HPLC preparativa 110 mg (26% d.t.) del producto como un sólido.

15 CLEM (método 3): $R_t = 2,58$ min ($m/z = 517$ (M+H)⁺).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,49$ (t, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,17 (t, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,53 (dd, 1H), 6,70 (s, ancho, 2H), 4,35 (c, 2H), 3,66 (dd, 2H), 3,52 (dd, 2H), 1,34 (t, 3H).

Ejemplo 12

4-{3-[(4-Amino-5-ciano-1,3-tiazol-2-il)amino]piperidin-1-il}-6-(2,4-diclorofenil)pirazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxilato de etilo



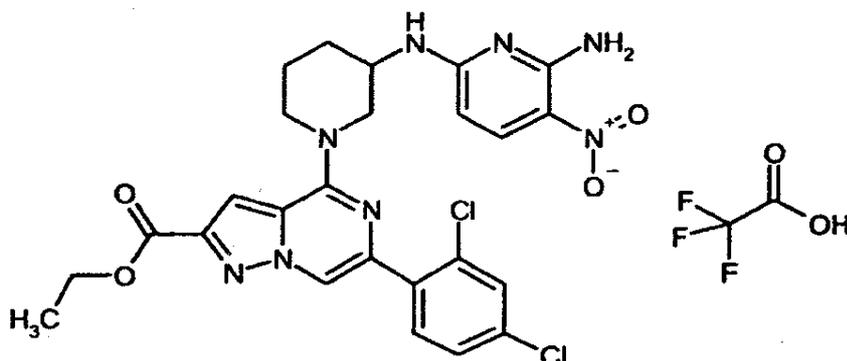
30 Análogamente a la prescripción descrita para el Ejemplo 3 se obtuvieron a partir de 52,1 mg (0,133 mmol) de éster etílico del ácido 4-cloro-6-(2,4-diclorofenil)pirazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxílico (Ejemplo 12A) por reacción con 132 mg (0,2 mmol) de diclorhidrato de 4-amino-2-(piperidin-3-ilamino)1,3-tiazol-5-carbonitrilo (Ejemplo 47A) y purificación por HPLC preparativa 52 mg (70% d.t.) del producto como un sólido.

CLEM (método 3): $R_t = 1,47$ min ($m/z = 557$ (M+H)⁺).

35 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,8$ (s, 2H), 7,74 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,54 (dd, 1H), 6,72 (s, 2H), 4,3-4,44 (m, 3H), 4,08 (d, 1H), 3,86 (s, a, 1H), 3,4-3,5 (m, 2H), 2,04 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,65 (t, 2H), 1,35 (t, 3H).

Ejemplo 13

Trifluoroacetato de 4-{3-[(6-amino-5-nitropiridin-2-il)amino]piperidin-1-il}-6-(2,4-diclorofenil)pirazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxilato de etilo



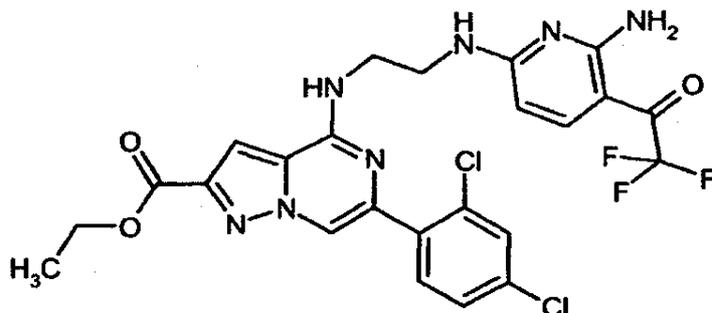
10 Análogamente a la prescripción descrita para el Ejemplo 3 se obtuvieron a partir de 70 mg (0,179 mmol) de éster etílico del ácido 4-cloro-6-(2,4-diclorofenil)pirazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxílico (Ejemplo 12A) por reacción con 83 mg (0,27 mmol) de diclorhidrato de 3-nitro-N⁶-(piperidin-3-il)piridin-2,6-diamina (Ejemplo 42A) y purificación por HPLC preparativa 83 mg (67% d.t.) del producto como un sólido.

CLEM (método 6): R_t = 2,56 min (m/z = 571 (M+H)⁺).

15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,48 (s, 1H), 8,14 (s, a, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,72 (m, 3H), 7,51 (dd, 1H), 7,39 (s, 1H), 5,92 (d, 1H), 4,32 (c, 2H), 4,19 (d, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,64 (m, 2H), 2,0 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,30 (t, 3H).

Ejemplo 14

20 Trifluoroacetato de 4-{3-[(6-amino-5-nitropiridin-2-il)amino]piperidin-1-il}-6-(2,4-diclorofenil)pirazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxilato de etilo



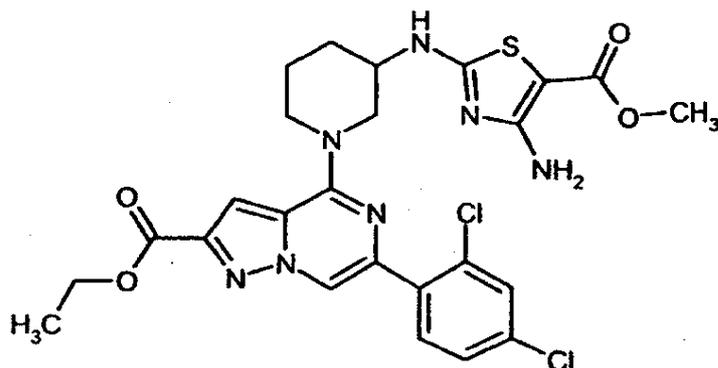
30 Análogamente a la prescripción descrita para el Ejemplo 3 se obtuvieron a partir de 70 mg (0,179 mmol) de éster etílico del ácido 4-cloro-6-(2,4-diclorofenil)pirazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxílico (Ejemplo 12A) por reacción con 83 mg (0,27 mmol) de clorhidrato de 1-{2-amino-6-[(2-aminoetil)amino]piridin-3-il}-2,2,2-trifluoroetana (Ejemplo 34A) y purificación por HPLC preparativa (eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido trifluoroacético) 83 mg (67% d.t.) del producto como un sólido.

CLEM (método 6): R_t = 2,56 min (m/z = 571 (M+H)⁺).

35 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,48 (s, 1H), 8,14 (s, a, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,72 (m, 3H), 7,51 (dd, 1H), 7,39 (s, 1H), 5,92 (d, 1H), 4,32 (c, 2H), 4,19 (d, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,64 (m, 2H), 2,0 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,30 (t, 3H).

Ejemplo 15

40 4-(3-[[4-Amino-5-(metoxicarbonil)-1,3-tiazol-2-il]amino]piperidin-1-il)-6-(2,4-diclorofenil)pirazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxilato de etilo



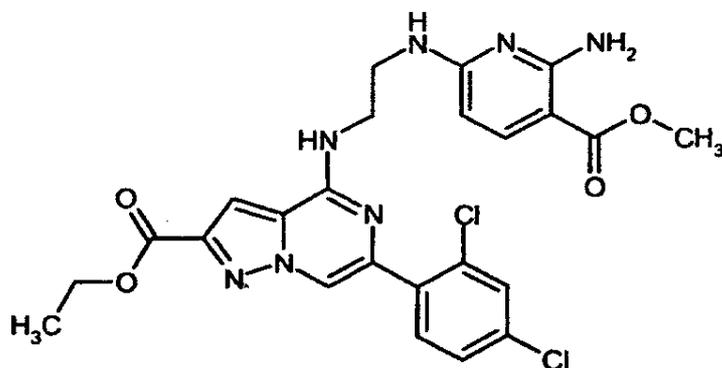
10 Análogamente a la prescripción descrita para el Ejemplo 3 se obtuvieron a partir de 63 mg (0,162 mmol) de éster etílico del ácido 4-cloro-6-(2,4-diclorofenil)pirazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxílico (Ejemplo 12A) por reacción con 89,9 mg (0,243 mmol) de clorhidrato de 4-amino-2-(piperidin-3-ilamino)-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo (Ejemplo 45A) y purificación por HPLC preparativa 68 mg (69% d.t.) del producto como un sólido.

CLEM (método 6): $R_t = 2,58$ min ($m/z = 590$ (M+H)⁺).

15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,50$ (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,52 (dd, 1H), 6,81 (s, a, 2H), 4,37 (m, 3H), 4,13 (dt, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,06 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,65 (m, 2H), 1,34 (t, 3H).

Ejemplo 16

Trifluoroacetato de 4-{3-[(6-amino-5-nitropiridin-2-il)amino]piperidin-1-il}-6-(2,4-diclorofenil)pirazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxilato de etilo



30 Análogamente a la prescripción descrita para el Ejemplo 3 se obtuvieron a partir de 70 mg (0,179 mmol) de éster etílico del ácido 4-cloro-6-(2,4-diclorofenil)pirazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxílico (Ejemplo 12A) por reacción con 83 mg (0,27 mmol) de diclorhidrato de 2-amino-6-[(2-aminoetil)amino]piridin-3-carboxilato de metilo (Ejemplo 53A) y purificación por HPLC preparativa (eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido trifluoroacético) 83 mg (67% d.t.) del producto como un sólido.

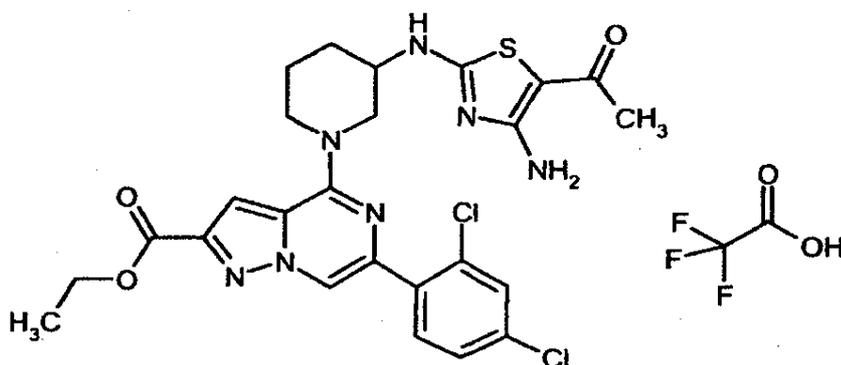
CLEM (método 6): $R_t = 2,56$ min ($m/z = 571$ (M+H)⁺).

35 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,48$ (s, 1H), 8,14 (s, a, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,72 (m, 3H), 7,51 (dd, 1H), 7,39 (s, 1H), 5,92 (d, 1H), 4,32 (c, 2H), 4,19 (d, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,64 (m, 2H), 2,0 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,30 (t, 3H).

Ejemplo 17

Trifluoroacetato de 4-{3-[(5-acetil-4-amino-1,3-tiazol-2-il)amino]piperidin-1-il}-6-(2,4-diclorofenil)pirazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxilato de etilo

5



10

Análogamente a la prescripción descrita para el Ejemplo 3 se obtuvieron a partir de 61 mg (0,155 mmol) de éster etílico del ácido 4-cloro-6-(2,4-diclorofenil)pirazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxílico (Ejemplo 12A) por reacción con 73 mg (0,233 mmol) de diclorhidrato de 1-[4-amino-2-(piperidin-3-ilamino)-1,3-tiazol-5-il]etanona (Ejemplo 50A) y purificación por HPLC preparativa (eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido trifluoroacético) 63 mg (59% d.t.) del producto como un sólido.

CLEM (método 6): $R_t = 2,40$ min ($m/z = 574$ (M+H)⁺).

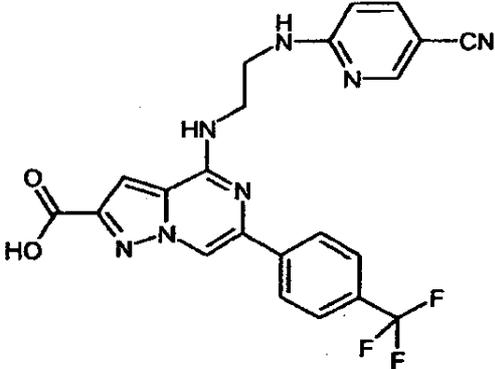
15

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,65$ (d, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,52 (dd, 1H), 4,31-4,43 (m, 3H), 4,13 (d, 2H), 3,85 (s, a, 1H), 3,44 (m, 2H), 2,06 (m, 1H), 1,98 (s, 3H), 1,92 (m, 1H), 1,6-1,72 (m, 2H), 1,34 (t, 3H).

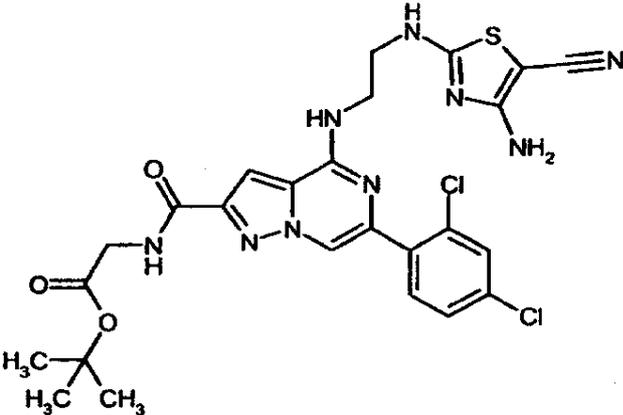
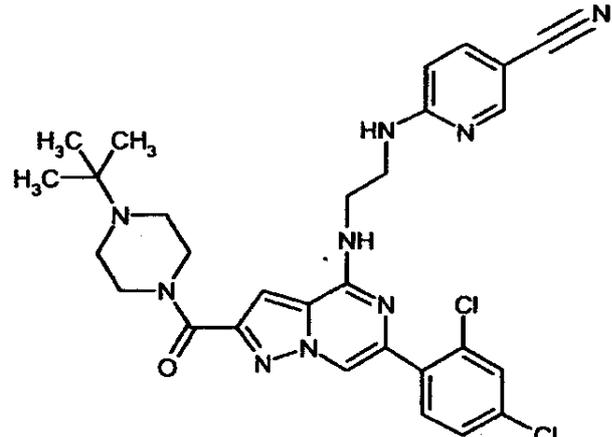
Análogamente a la prescripción descrita para el Ejemplo 4 se transformaron los respectivos ésteres por hidrólisis con solución de hidróxido de litio o sódico en los correspondientes ácidos.

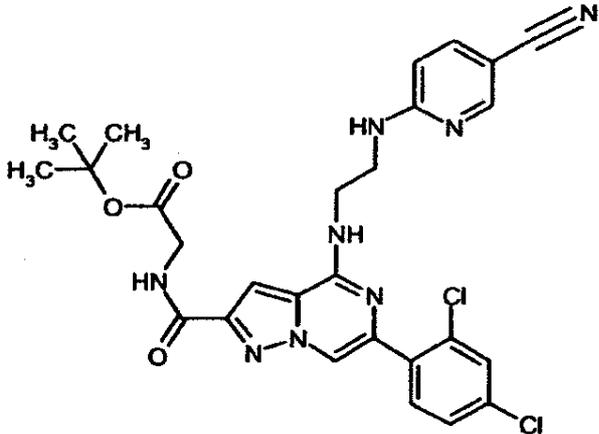
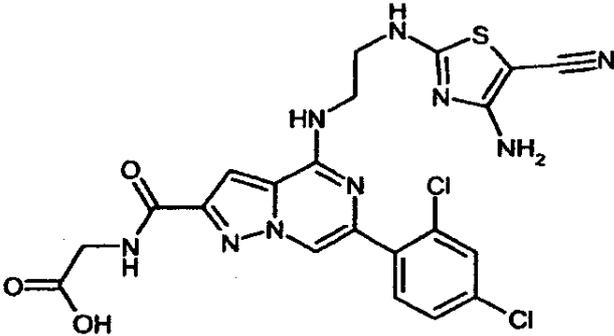
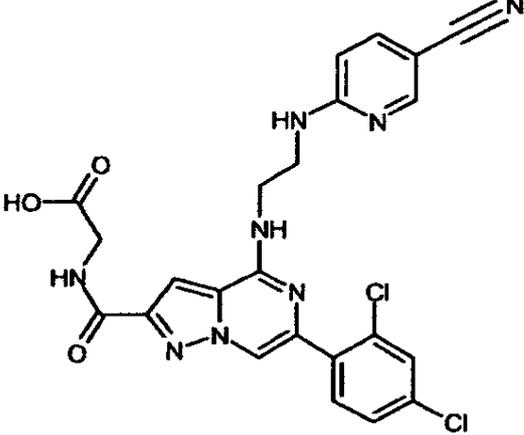
Ej.	Estructura	Caracterización
18		CL/EM (método 8): $R_t = 1,1$ min, ($m/z = 489$ (M+H) ⁺)
19		CL/EM (método 6): $R_t = 2,10$ min, ($m/z = 529$ (M+H) ⁺)

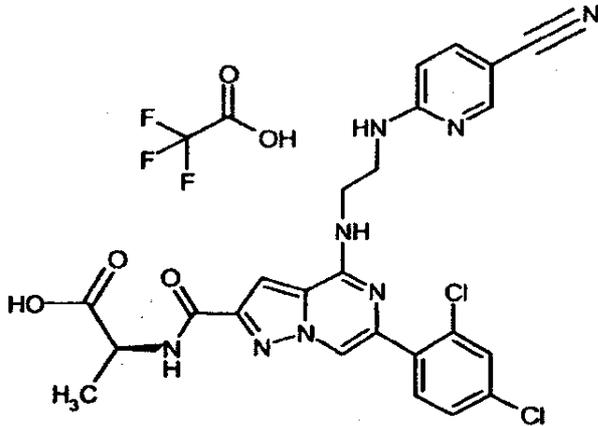
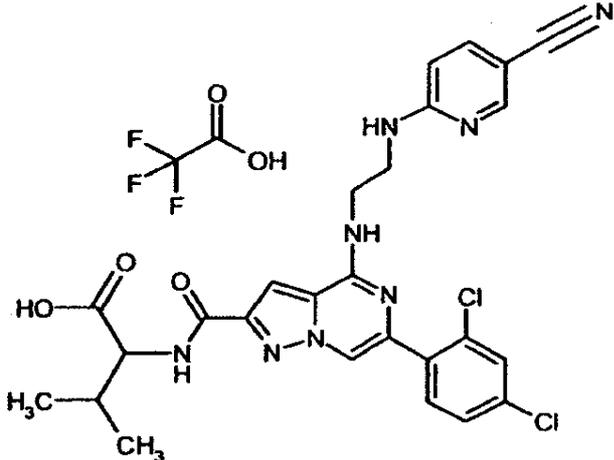
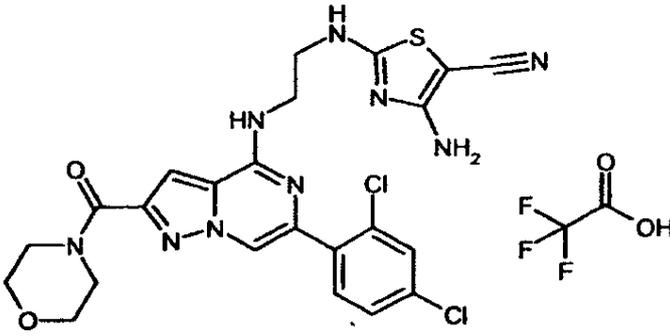
20

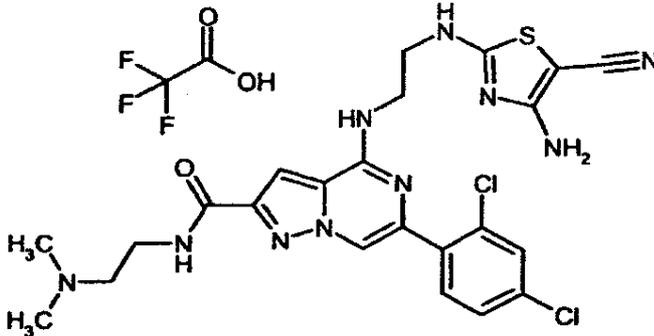
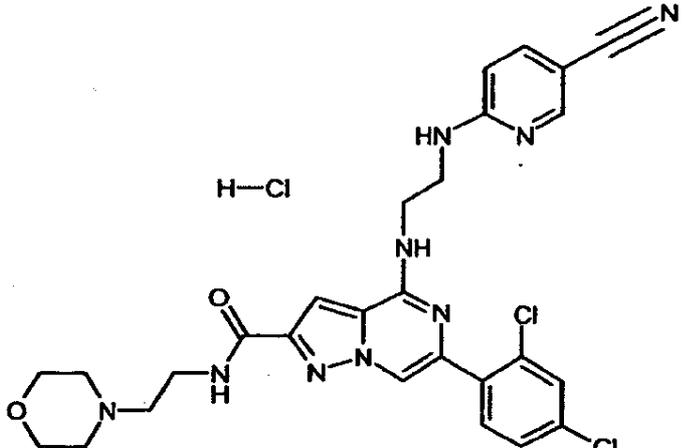
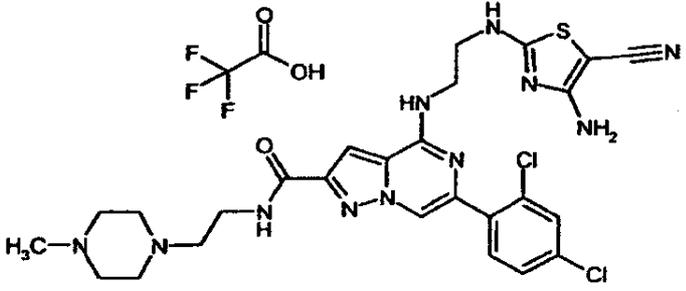
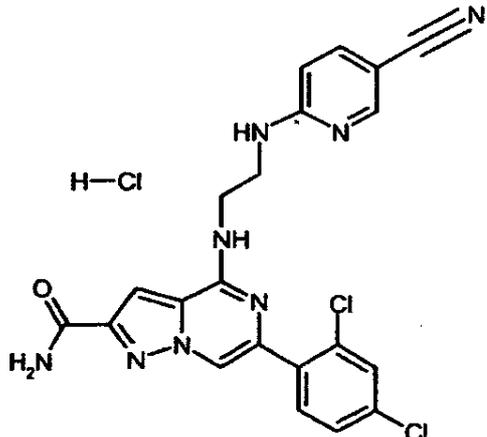
Ej.	Estructura	Caracterización
20		CL/EM (método 6): $R_t = 1,98$ min, ($m/z = 468$ ($M+H^+$)) RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,79$ (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,24 (d, 2H), 8,18 (t, 1H), 7,84 (a, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,53 (m, 1H), 3,79 (m, 2H), 3,66 (m, 2H).

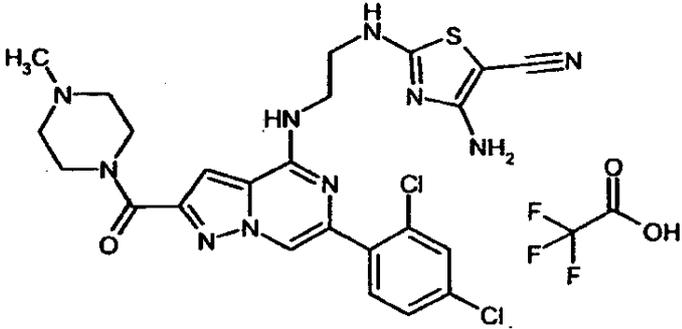
Las siguientes amidas se prepararon análogamente a la descripción experimental general para acoplamiento amida (cf. Ejemplo 5) a partir de los correspondientes ácidos carboxílicos

Ej.	Estructura	Caracterización
21		CL/EM (método 3): $R_t = 2,69$ min, ($m/z = 602$ ($M+H^+$))
22		CL/EM (método 6): $R_t = 1,38$ min, ($m/z = 592$ ($M+H^+$))

Ej.	Estructura	Caracterización
23	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)CCNC(=O)c1nc2c(ncn2c1)C3=CC=C(C=C3)Cl</chem>	CL/EM (método 3): $R_t = 2,95$ min, ($m/z = 581$ (M+H) ⁺)
24	 <chem>CC(=O)OCCNC(=O)c1nc2c(ncn2c1)C3=CC=C(C=C3)Cl</chem>	CL/EM (método 6): $R_t = 1,74$ min, ($m/z = 546$ (M+H) ⁺)
25	 <chem>CC(=O)OCCNC(=O)c1nc2c(ncn2c1)C3=CC=C(C=C3)Cl</chem>	CL/EM (método 3): $R_t = 2,43$ min, ($m/z = 525$ (M+H) ⁺)

Ej.	Estructura	Caracterización
26		CL/EM (método 8): $R_t = 1,22$ min, ($m/z = 539$ (M+H) ⁺)
27		CL/EM (método 6): $R_t = 2,17$ min, ($m/z = 567$ (M+H) ⁺)
28		CL/EM (método 9): $R_t = 2,20$ min, ($m/z = 558$ (M+H) ⁺)

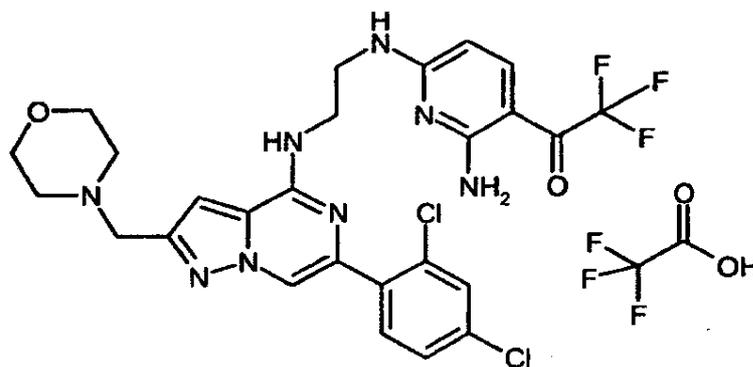
Ej.	Estructura	Caracterización
29		CL/EM (método 3): $R_t = 1,57$ min, ($m/z = 559$ (M+H) ⁺)
30		CL/EM (método 3): $R_t = 1,63$ min, ($m/z = 580$ (M+H) ⁺)
31		CL/EM (método 6): $R_t = 1,24$ min, ($m/z = 614$ (M+H) ⁺)
32		CL/EM (método 6): $R_t = 1,22$ min, ($m/z = 467$ (M+H) ⁺)

Ej.	Estructura	Caracterización
33		CL/EM (método 3): $R_t = 1,57$ min, $(m/z = 571 (M+H)^+)$

Ejemplo 34

Trifluoroacetato de 1-{2-amino-6-[(2-[[6-(2,4-diclorofenil)-2-morfolin-4-ilmetil]pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il]amino)etil]-amino]piridin-3-il}-2,2,2-trifluoroetanona

5



10

15

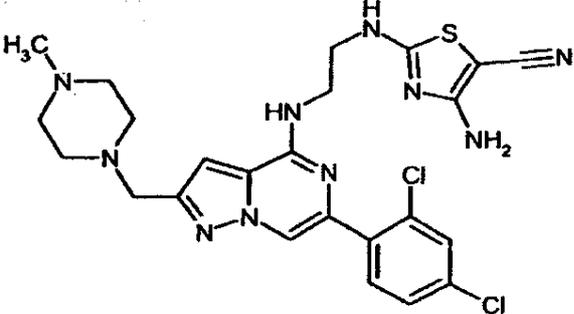
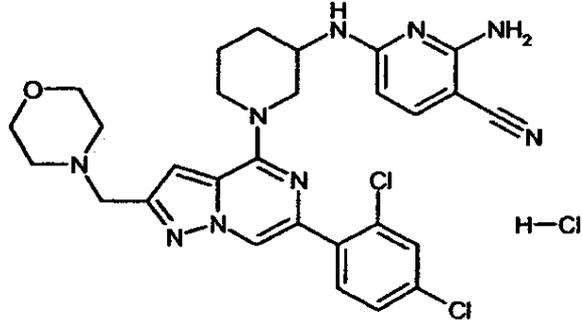
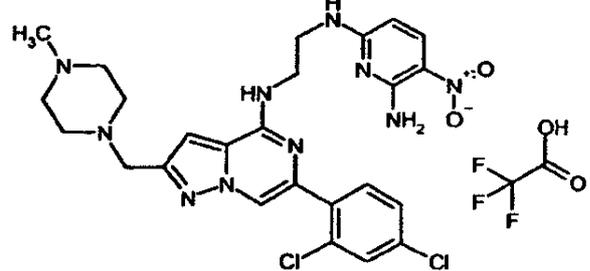
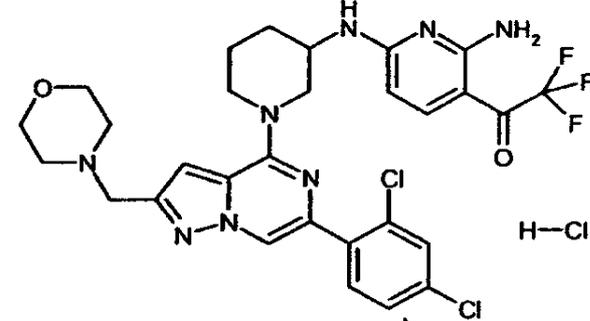
Análogamente a la prescripción descrita para el Ejemplo 1 se obtuvieron a partir de 60 mg (0,151 mmol) de 4-cloro-6-(2,4-diclorofenil)-2-(morfolin-4-ilmetil)pirazolo[1,5-a]pirazina (Ejemplo 22A) por reacción con 53 mg (0,181 mmol) de clorhidrato de 1-{2-amino-6-[(2-aminoetil)amino]piridin-3-il}-2,2,2-trifluoroetanona (Ejemplo 34A) y purificación por HPLC preparativa 62 mg (57% d.t.) del producto como un sólido.

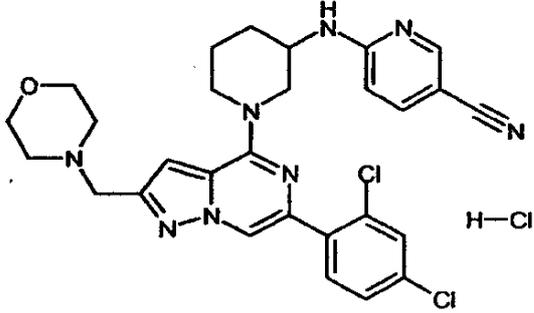
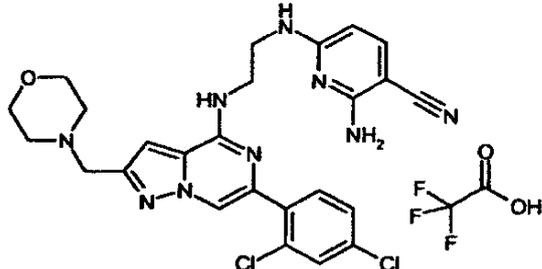
CLEM (método 3): $R_t = 1,84$ min ($m/z = 609 (M+H)^+$).

20

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 10,41$ (s, a, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,10 (s, 2H), 7,73 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,54 (s, a, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,91 (d, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,96 (m, 2H), 3,51-3,75 (m, 6H), 3,39 (m, 2H), 3,19 (m, 2H).

Análogamente a la prescripción descrita para la preparación del Ejemplo 1 se sintetizaron los siguientes productos a partir de los correspondientes cloruros por reacción con las correspondientes aminas.

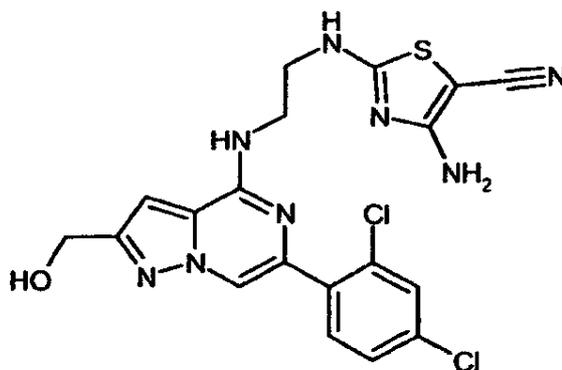
Ej.	Estructura	Caracterización
35		CL/EM (método 3): $R_t = 1,56$ min, ($m/z = 557$ (M+H) ⁺)
36		CL/EM (método 3): $R_t = 1,74$ min, ($m/z = 578$ (M+H) ⁺)
37		CL/EM (método 8): $R_t = 0,98$ min, ($m/z = 571$ (M+H) ⁺)
38		CL/EM (método 6): $R_t = 1,73$ min, ($m/z = 649$ (M+H) ⁺)

Ej.	Estructura	Caracterización
39		CL/EM (método 3): $R_t = 1,84$ min, $(m/z = 563 (M+H)^+)$
40		CL/EM (método 3): $R_t = 1,59$ min, $(m/z = 538 (M+H)^+)$

Ejemplo 41

4-Amino-2-[(2-[[6-(2,4-diclorofenil)-2-(hidroximetil)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il]amino]etil)amino]-1,3-tiazol-5-carbonitrilo

5



10

Se disolvieron en 10 ml de THF 100 mg (0,184 mmol) de 4-((2-[(4-amino-5-ciano-1,3-tiazol-2-il)amino]etil)amino)-6-(2,4-diclorofenil)pirazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxilato de etilo (Ejemplo 11) y se añadieron gota a gota a TA 0,276 ml (0,276 mmol) de una solución de hidruro de litio y aluminio (1 mmol/l) en THF. Se agitó durante 2 h, tras completarse la reacción se añadió en primer lugar metanol y se ajustó entonces con ácido clorhídrico diluido a pH = 5. Se extrajo varias veces con acetato de etilo. Tras eliminar el disolvente y purificación por HPLC preparativa se obtuvieron 61 mg (64% d.t.) del producto como un sólido.

15

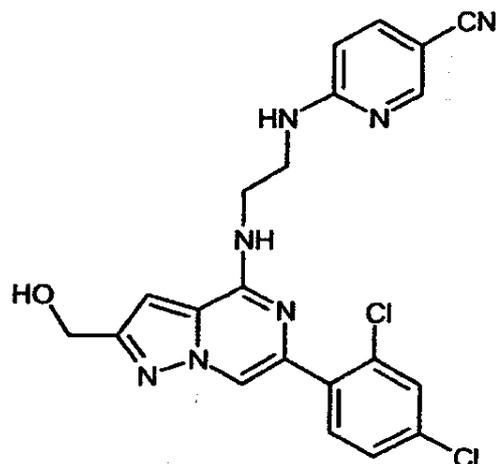
CLEM (método 8): $R_t = 1,10$ min ($m/z = 475 (M+H)^+$).

20

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,50$ (t, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,91 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,51 (dd, 1H), 6,95 (s, 2H), 6,69 (s, a, 2H), 4,62 (s, 2H), 3,64 (dd, 2H), 3,51 (m, 2H).

Ejemplo 42

4-Amino-2-[(2-[[6-(2,4-diclorofenil)-2-(hidroximetil)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il]amino]etil)amino]-1,3-tiazol-5-carbonitrilo



5

10

15

Se disolvieron en 10 ml de THF 100 mg (0,184 mmol) de 4-((2-[(4-amino-5-ciano-1,3-tiazol-2-il)amino]etil)amino)-6-(2,4-diclorofenil)pirazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxilato de etilo (Ejemplo 3) y se añadieron gota a gota a TA 0,276 ml (0,276 mmol) de una solución de hidruro de litio y aluminio (1 mmol/l) en THF. Se agitó durante 2 h, tras completarse la reacción se añadió en primer lugar metanol y se ajustó entonces con ácido clorhídrico diluido a pH = 5. Se extrajo varias veces con acetato de etilo. Tras eliminar el disolvente y purificación por HPLC preparativa se obtuvieron 61 mg (64% d.t.) del producto como un sólido.

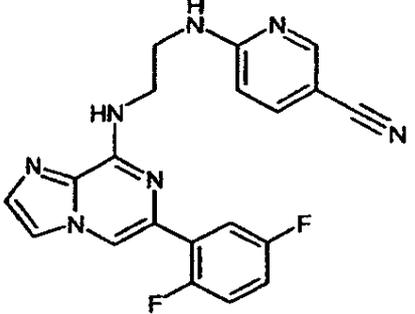
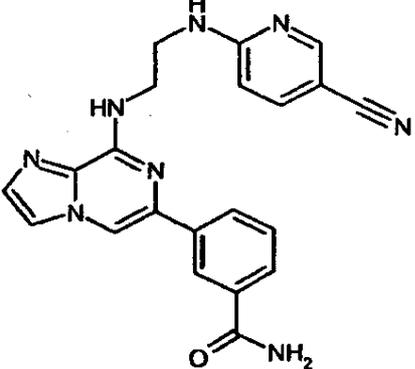
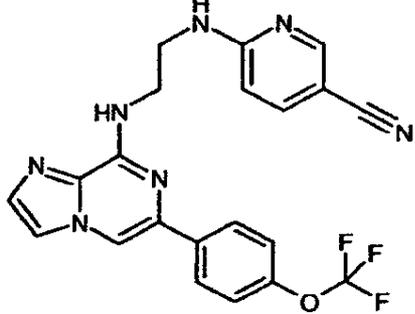
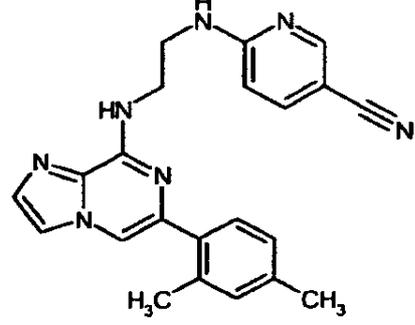
CLEM (método 8): $R_t = 1,10$ min ($m/z = 475$ (M+H)⁺).

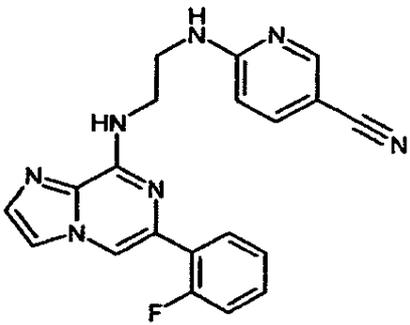
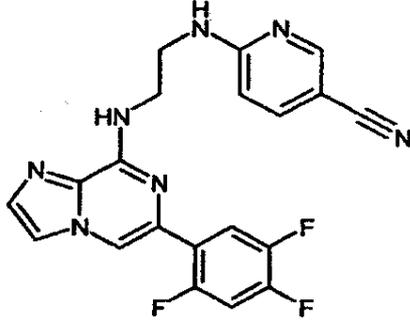
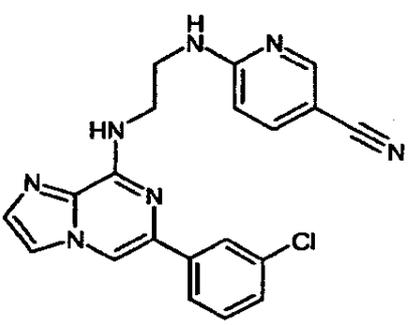
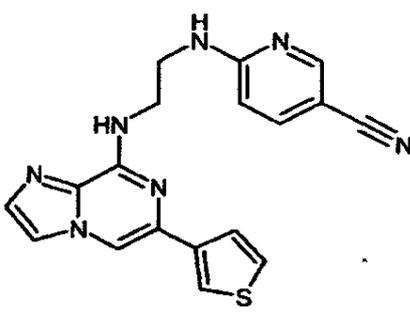
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,50$ (t, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,91 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,51 (dd, 1H), 6,95 (s, 2H), 6,69 (s, a, 2H), 4,62 (s, 2H), 3,64 (dd, 2H), 3,51 (m, 2H).

20

Análogamente a la prescripción descrita para el Ejemplo 2 se obtuvieron los siguientes productos a partir de 6-((2-[(6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino]etil)piridin-3-carbonitrilo (Ejemplo 23A) por reacción catalizada con paladio con los correspondientes ácidos borónicos.

Ej.	Estructura	Caracterización
43		CL/EM (método 8): $R_t = 1,32$ min, ($m/z = 398$ (M+H) ⁺)
44		CL/EM (método 10): $R_t = 2,02$ min, ($m/z = 392$ (M+H) ⁺)

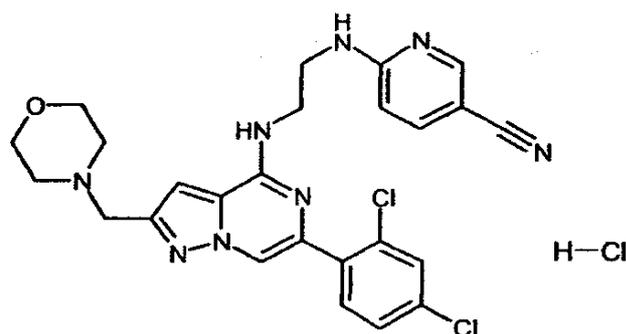
Ej.	Estructura	Caracterización
45		CL/EM (método 11): $R_t = 2,04$ min, $(m/z = 392 (M+H)^+)$
46		CL/EM (método 10): $R_t = 1,43$ min, $(m/z = 399 (M+H)^+)$
47		CL/EM (método 11): $R_t = 2,16$ min, $(m/z = 440 (M+H)^+)$
48		CL/EM (método 11): $R_t = 1,66$ min, $(m/z = 384 (M+H)^+)$

Ej.	Estructura	Caracterización
49		CL/EM (método 11): $R_t = 1,92$ min, ($m/z = 374$ (M+H) ⁺)
50		CL/EM (método 10): $R_t = 2,11$ min, ($m/z = 410$ (M+H) ⁺)
51		CL/EM (método 11): $R_t = 2,08$ min, ($m/z = 390$ (M+H) ⁺)
52		CL/EM (método 10): $R_t = 1,82$ min, ($m/z = 362$ (M+H) ⁺)

Ejemplo 53

Clorhidrato de 6-[(2-[[6-(2,4-diclorofenil)-2-(morfolin-4-ilmetil)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il]amino]etil)amino]nicotinonitrilo

5



10

Se disolvieron 30 mg (0,066 mmol) de 6-[(2-[[6-(2,4-diclorofenil)-2-formilpirazolo[1,5-a]pirazin-4-il]amino}etil)amino]piridin-3-carbonitrilo (Ejemplo 54A) en 1 ml de metanol y se añadieron 11,6 mg (0,133 mmol) de morfolina, tamiz molecular de 4 Å y 11,9 mg (0,199 mmol) de ácido acético. Por último se añadieron 8,3 mg (0,133 mmol) de cianoborohidruro sódico y se agitó durante 1 h a TA. La mezcla de reacción bruta se acidificó con ácido clorhídrico 2N y se purificó mediante HPLC preparativa. Tras liofilización se obtuvieron 25 mg (58% d.t.) del producto como un sólido.

CLEM (método 3): $R_t = 1,74$ min ($m/z = 523$ ($M+H$)⁺).

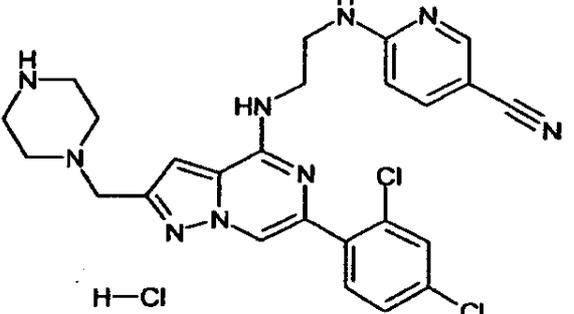
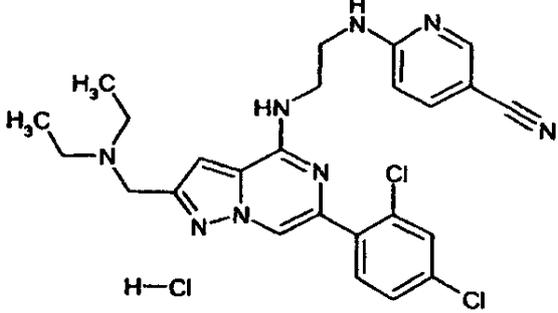
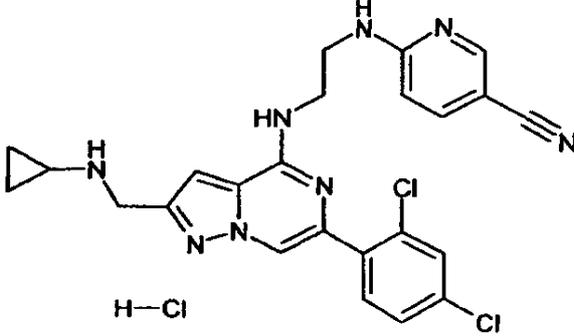
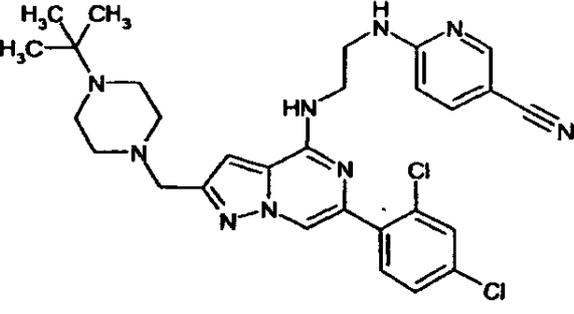
15

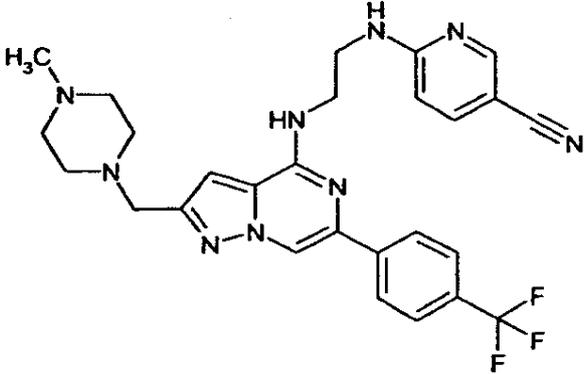
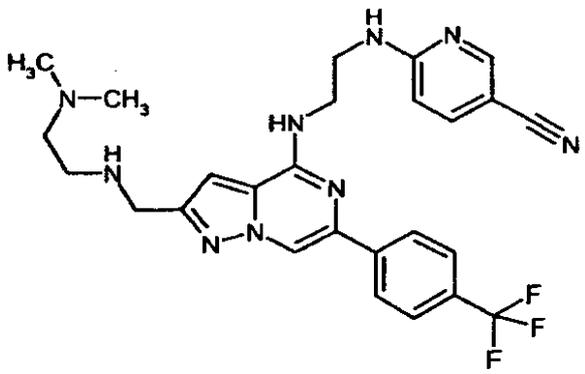
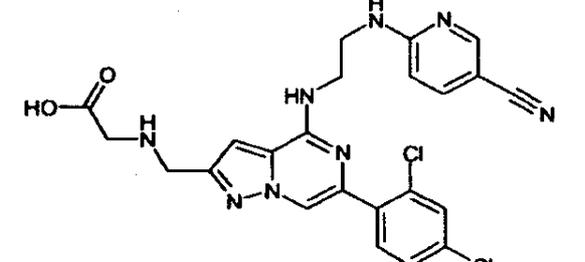
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 11,0$ (a, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,27 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,87 (a, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,57 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,95 (m, 4H), 3,62 (m, 4H), 3,49 (m, 2H), 3,18 (m, 2H).

20

Análogamente a la prescripción descrita para la preparación del Ejemplo 53 se obtuvieron los siguientes productos por aminación reductora a partir de 6-[(2-[[6-(2,4-diclorofenil)-2-formilpirazolo[1,5-a]pirazin-4-il]amino}etil)amino]piridin-3-carbonitrilo (Ejemplo 54A) y con las correspondientes aminas.

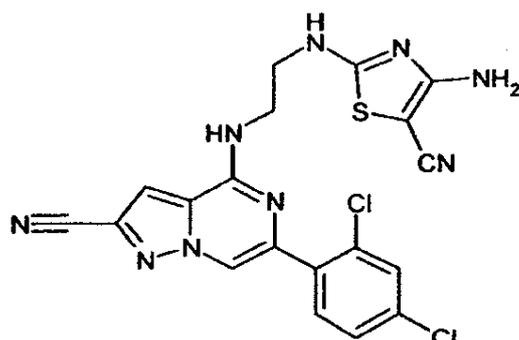
Ej.	Estructura	Caracterización
54		<p>CLEM (método 9): $R_t = 1,72$ min, ($m/z = 536$ ($M+H$)⁺) RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,40$ (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,18 (m, 1H), 7,86 (a, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,50 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,81 (s, 3H). Otras señales se solapan con la señal del agua.</p>
55		<p>CLEM (método 9): $R_t = 1,50$ min, ($m/z = 524$ ($M+H$)⁺) RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 10,74$ (a, 1H), 9,83 (a, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,29 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,94 (a, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,56 (m, 1H), 4,45 (m, 2H), 3,66 (m, 4H), 3,47 (m, 4H), 2,85 (d, 3H).</p>

Ej.	Estructura	Caracterización
56		<p>CLEM (método 9): $R_t = 1,71$ min, ($m/z = 522$ ($M+H^+$)) RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 11,75$ (a, 1H), 9,25 (a, 2H), 8,40 (d, 1H), 8,23 (s, 2H), 7,84 (a, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,57 (m 1H), 4,50 (s, a, 2H). Otras señales se solapan con la señal del agua.</p>
57		<p>CLEM (método 9): $R_t = 1,83$ min, ($m/z = 509$ ($M+H^+$)) RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 10,25$ (a, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,22 (m, 1H), 7,87 (a, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,61 (d a, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,56 (m 1H), 4,54 (m, 2H), 3,65 (m, 4H), 3,13 (m, 4H), 1,31 (t, 6H).</p>
58		<p>CLEM (método 9): $R_t = 1,79$ min, ($m/z = 495$ ($M+H^+$)) RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8,37$ (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,76 (a, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,51 (dd, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,54 (m, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,64 (m, 4H), 2,15 (m, 1H), 0,37 (m, 2H), 0,28 (m, 2H).</p>
59		<p>CLEM (método 9): $R_t = 1,94$ min, ($m/z = 578$ ($M+H^+$)) RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 11,25$ (a, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,27 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,89 (a, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,57 (m 1H), 4,58 (m, 2H), 3,68 (m, 8H), 3,45 (m, 4H), 1,36 (s, 9H).</p>

Ej.	Estructura	Caracterización
60		<p>CLEM (método 8): $R_t = 1,04$ min, ($m/z = 536$ ($M+H^+$)) RMN de 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$): $\delta = 8,73$ (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,25 (d, 2H), 8,16 (a, 1H), 7,91 (a, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 6,56 (m, 1H), 2,81 (s, 3H). Otras señales se solapan con la señal del agua.</p>
61		<p>CLEM (método 8): $R_t = 0,95$ min, ($m/z = 524$ ($M+H^+$)) RMN de 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$): $\delta = 10,61$ (a, 1H), 9,75 (a, 2H), 8,70 (s, 1H), 8,45 (m, 1H), 8,26 (d, 2H), 8,22 (m, 1H), 7,90 7,79 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,54 (m, 1H), 4,47 (m, 2H), 3,79 (m, 2H), 2,86 (d, 6H). Otras señales se solapan con la señal del agua.</p>
62		<p>CLEM (método 9): $R_t = 1,84$ min, ($m/z = 511$ ($M+H^+$)) RMN de 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$): $\delta = 9,67$ (a, 2H), 8,409 (d, 1H), 8,25 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,92 (a, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,54 (dd, 2H), 7,16 (s, 1H), 6,57 (m, 1H), 4,41 (m, 2H), 3,96 (m, 2H), 3,64 (m, 4H).</p>

Ejemplo 63

4-((2-[(4-Amino-5-ciano-1,3-tiazol-2-il)amino]etil)amino)-6-(2,4-diclorofenil)pirazolo[1,5-a]pirazin-2-carbonitrilo



5

10

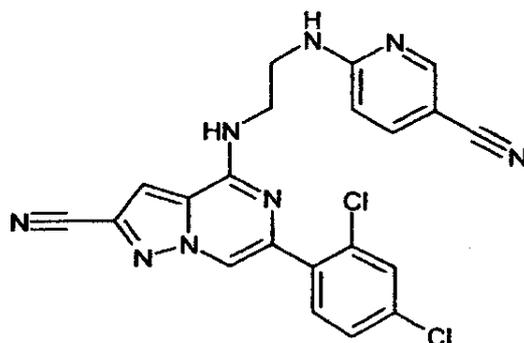
Análogamente a la prescripción descrita para el Ejemplo 3 se obtuvieron a partir de 60 mg (0,19 mmol) de 4-cloro-6-(2,4-diclorofenil)pirazolo[1,5-a]pirazin-2-carbonitrilo (Ejemplo 57A) por reacción con 61,1 mg (0,28 mmol) de diclorhidrato de 4-amino-2-[(2-aminoetil)amino]-1,3-tiazol-5-carbonitrilo (Ejemplo 8A) y purificación por HPLC preparativa 24 mg (28% d.t.) del producto como un sólido.

5 CLEM (método 3): $R_t = 2,63$ min ($m/z = 470$ (M+H)⁺).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,50$ (t, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,35 (t, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,54 (dd, 1H), 6,89 (a, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,53 (m, 2H).

Ejemplo 64

4-((2-[(5-Cianopiridin-2-il)amino]etil)amino)-6-(2,4-diclorofenil)pirazolo[1,5-a]pirazin-2-carbonitrilo



Análogamente a la prescripción descrita para el Ejemplo 3 se obtuvieron a partir de 60 mg (0,19 mmol) de 4-cloro-6-(2,4-diclorofenil)pirazolo[1,5-a]pirazin-2-carbonitrilo (Ejemplo 57A) por reacción con 61,1 mg (0,28 mmol) de diclorhidrato de 6-[(2-aminoetil)amino]piridin-3-carbonitrilo (Ejemplo 2A) y purificación por HPLC preparativa 42 mg (50% d.t.) del producto como un sólido.

CLEM (método 3): $R_t = 2,82$ min ($m/z = 449$ (M+H)⁺).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,34$ (m, 3H), 7,76 (m, 2H), 7,67 (m, 2H), 7,60 (dd, 1H), 7,54 (dd, 1H), 6,51 (m, 2H), 3,69-3,57 (m, 4H).

25 B) Valoración de la actividad fisiológica

La idoneidad de los compuestos conforme a la invención para el tratamiento de enfermedades hematológicas puede mostrarse en los siguientes sistemas de ensayo:

Ensayo in vitro

La actividad inhibitora de las sustancias activas se determinó en un ensayo bioquímico. Los componentes necesarios para ello se mezclaron en una placa de microvaloración de 384 pocillos negra con fondo transparente (firma Greiner, número de catálogo 781092). A este respecto se necesitan por pocillo de la placa de microvaloración de 384 pocillos GSK3 β (firma Upstate, número de catálogo xy) 5 nM, substrato GSM de GSK3 β (secuencia H-RRRPASVPPSPSLSRHS-(pS)-HQRR, firma Upstate, número de catálogo 2-533) 40 μ M, nicotinamida-adenina-dinucleótido NADH (Roche Diagnostics, número de catálogo 10107735) 30 μ M, adenosina-trifosfato ATP (firma Sigma, número de catálogo A7966) 50 μ M, y fosfoenolpiruvato (firma Roche, número de catálogo 128112) 2 mM. El tampón de reacción necesario en el que se desarrolla la reacción bioquímica está compuesto por Trizma clorhidrato de tris-HCl pH: 7,5 (firma Sigma, número de catálogo T3253) 50 mM, cloruro de magnesio MgCl₂ (firma Sigma, número de catálogo M8266) 5 mM, DL-ditiotreitól DTT (firma Sigma, número de catálogo D9779) 0,2 mM, ácido etilendiaminotetraacético EDTA (firma Sigma, número de catálogo E6758) 2 mM, Triton X-100 (firma Sigma, número de catálogo T8787) al 0,01% y seroalbúmina bovina BSA (firma Sigma, número de catálogo B4287) al 0,05%.

Las sustancias activas se disuelven en dimetilsulfóxido DMSO (firma Sigma, número de catálogo D8418) a una concentración de 10 mM. Las sustancias activas se añaden en series de concentración de 10 μ M, 1 μ M, 0,1 μ M, 0,01 μ M, 0,001 μ M, 0,0001 μ M, 0,00001 μ M a las preparaciones de la reacción bioquímica. Como control se añade en lugar de sustancia dimetilsulfóxido en una concentración final del 0,1%.

5 La reacción se incuba durante 2 horas a 30°C y a continuación se mide la fluorescencia formada en un aparato Tecan Safire-XFLUOR4, versión V4.50 (número de serie 129013002839) bajo las especificaciones: modo de medición de la fluorescencia, medida desde abajo, longitud de onda de extinción 340 nm, longitud de onda de emisión 465 nm, anchura de ranura de extinción 5 nm, anchura de ranura de emisión 5 nm, modo de refuerzo 120, retardo 0 μ s, número de destellos por medición 3, y un tiempo de integración de 40 μ s.

La actividad de la GSK3 β se determina en unidades de fluorescencia, situándose los valores de cinasa no inhibida en el 100% y de cinasa totalmente inhibida en el 0%. La actividad de las sustancias activas se calcula sobre este 0% y 100%.

10 En la Tabla A se reproducen datos de actividad in vitro representativos para los compuestos conforme a la invención.

Tabla A

Ejemplo nº	CI₅₀ [nM]
2	16
4	21
5	30
9	310
17	8
19	3
24	5
58	80

Ensayos de proliferación de CD34+ para el análisis de inhibidores de GSK3 β

15 Las células madre hematopoyéticas adultas se caracterizan por el rasgo específico de proteínas de membrana. En función de su peso molecular estos marcadores de superficie están provistos de un número correspondiente. A esta clase pertenece también la molécula designada como CD34, que sirve para la identificación, caracterización y aislamiento de células madre hematopoyéticas adultas. Estas células madre pueden aislarse a este respecto de la médula ósea, la sangre periférica o del cordón umbilical. En cultivos in vitro estas células tienen una capacidad de supervivencia limitada, pero pueden estimularse mediante los más distintos aditivos al medio de cultivo para la proliferación y diferenciación. Las células CD34 positivas se utilizan aquí para analizar la influencia de sustancias sobre la actividad de la glucógeno sintasa cinasa 3. Para este fin en un primer paso se aíslan mediante pasos de centrifugación diferencial células mononucleares de cordón umbilical.

25 Para ello se diluye sangre de cordón umbilical 1:4 con solución salina tamponada con fosfato. Recipientes de centrifugación de 50 mililitros se cargan con 17 mililitros de Ficoll (densidad 1,077, Ficoll Paque Plus; Pharmacia, número de catálogo 17-1440-02). Sobre estos se dispone una capa de 30 mililitros de la sangre de cordón umbilical diluida 1:4 y a continuación se centrifuga a 400 x g durante 30 minutos a temperatura ambiente. A este respecto los frenos de la centrífuga están desconectados. Las células mononucleares se recogen mediante la centrifugación en la interfase. Esta se retira con ayuda de una pipeta de 30 mililitros y se transfiere a un nuevo recipiente de centrifugación de 50 mililitros y a continuación se completa el volumen a 30 ml con la solución salina tamponada con fosfato. Estas células se centrifugan a 400 x g durante 10 minutos a temperatura ambiente con los frenos de la centrífuga conectados. El sobrenadante se desecha y el sedimento celular formado se resuspende en 30 mililitros de solución salina tamponada con fosfato. Estas células se centrifugan de nuevo a 200 x g durante 15 minutos a 20°C y con los frenos de la centrífuga conectados.

35 Para el aislamiento de las células CD34 positivas se resuspendieron a partir de las células mononucleares enriquecidas en una concentración de 1×10^8 células por 300 microlitros de tampón MACS (0,5 % de seroalbúmina

bovina exenta de endotoxinas en solución salina tamponada con fosfato). Se realizó la adición de 100 microlitros de reactivo de bloqueo FCR (Miltenyi Biotec, número de catálogo 130-046-702) así como 100 microlitros de CD34 Micro Beads (Miltenyi Biotec, número de catálogo 130-046-702). Esta suspensión se incubó durante 30 minutos a 4°C. A continuación las células se diluyeron con 20 veces el volumen de tampón MACS y se centrifugó durante 10 minutos a 300 x g. El sobrenadante se desechó y las células se resuspendieron en 500 microlitros de tampón MACS. Las células así tratadas se aplicaron a una columna LS (Miltenyi Biotec, número de catálogo 130-042-401) y se purificaron usando un Midi MACs Magnet (Miltenyi Biotec, número de catálogo 130-042-303).

El recuento de células CD34 positivas se llevó a cabo contando las células usando una cámara Neubauer. La determinación de la pureza de las células se realizó mediante protocolos convencionales usando el método Fluorescent Activated Cell Sorting (Becton Dickinson, BD FACS™ Sample Prep Assistant SPAll Upgrade Kit, número de catálogo 337642).

Para la determinación de la influencia de una modulación de la actividad de la GSK3 se incubaron células CD34 positivas durante 7 días en una placa de microvaloración de 96 pocillos a 37°C y con 5% de dióxido de carbono y a continuación se determinaron las tasas de proliferación por el número de células.

Con este fin se alojaron 5000 células CD34 positivas por pocillo de una placa de microvaloración de 96 pocillos con fondo en U (Greiner Bio-One, número de catálogo 650 180) en 100 microlitros de medio IMDM (Life Technology, número de catálogo 12440-046), 10% de suero fetal de ternero (Life Technology, número de catálogo 10082-139) y 20 nanogramos por mililitro de Stem Cell Factor (R&D, número de catálogo 255-SC-010). Adicionalmente, las células se mezclaron todavía con distintas concentraciones de sustancias disueltas en dimetilsulfóxido (Sigma Aldrich, número de catálogo D5879-1L). A este respecto se proveen respectivamente 4 pocillos con el número indicado de 5000 células CD34 positivas por pocillo con 10 micromolar, 4 pocillos con 5 micromolar, 4 pocillos con 2,5 micromolar, 4 pocillos con 1,25 micromolar, 4 pocillos con 0,625 micromolar, 4 pocillos con 0,3125 micromolar, 4 pocillos con 0,156 micromolar, 4 pocillos con 0,078 micromolar y como control 4 pocillos con 0,1% de dimetilsulfóxido como concentración final.

Estas células así tratadas se incubaron durante 7 días en una estufa de incubación de cultivos celulares a 37°C y con 5% de dióxido de carbono. Mediante un nuevo recuento de células usando una cámara de recuento Neubauer se determinó la tasa de proliferación, estando puestas solo las células provistas de Stem Factor Cell como valor del 100% y todas las otras células referidas a este valor.

Ensayo in vivo

Los análisis de la actividad in vivo de los compuestos conforme a la invención se realizó usando ratones C57BL/6 (Charles River, Sulzfeld, Alemania) machos de 6 semanas de edad, de 18 a 22 g de peso. Estos animales se mantuvieron de acuerdo con la especie con ciclos de luz y oscuridad de 12 horas en condiciones climáticas constantes y con agua y pienso para ratones *ad libitum*. Las concentraciones de agentes quimioterapéuticos utilizados se administraron a los animales conforme a las indicaciones del fabricante mediante inyecciones intraperitoneales (i.p.) en el tercio caudal del vientre. De la misma manera se procedió con las sustancias conforme a la invención. Se realizaron extracciones de sangre usando pipetas Pasteur del plexo venoso retrobulbar. La determinación del número de granulocitos neutrófilos se realizó de manera totalmente automática usando sistemas de citometría de flujo.

Ensayo de inhibición de CYP

Se analizó la capacidad de poder inhibir en seres humanos las sustancias CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 y CYP3A4 con mezcla de microsomas de hígado humano como fuente de enzimas en presencia de sustratos convencionales (s.u.) que forman metabolitos específicos de la isoforma de CYP. Los efectos de inhibición se analizaron a seis concentraciones distintas de los compuestos de ensayo (1,5, 3,1, 6,3, 12,5, 25 y 50 µM), se compararon con la magnitud de la formación de metabolitos específicos de la isoforma de CYP de los sustratos convencionales en ausencia de los compuestos de ensayo y se calcularon los correspondientes valores de CI₅₀. Se utilizó como control de los resultados obtenidos un inhibidor convencional que inhibía una sola isoforma de CYP.

Realización:

La incubación de fenacetina, amodiaquina, diclofenac, dextrometorfano o midazolam con microsomas de hígado humano se llevó a cabo en presencia de respectivamente seis concentraciones distintas de un compuesto de ensayo (como inhibidor potencial) en una estación de trabajo (Tecan, Genesis, Crailsheim, Alemania). Las mezclas de incubación convencionales contenían NADP 1,3 mM, MgCl₂ x 6 H₂O 3,3 mM, glucosa-6-fosfato 3,3 mM, glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (0,4 U/ml) y tampón fosfato (pH 7,4) 100 mM en un volumen total de 200 µl. Los compuestos de ensayo se disolvieron preferiblemente en acetonitrilo. Se incubaron placas de 96 pocillos durante

un tiempo definido a 37°C con mezcla de microsomas de hígado humano. Las reacciones se detuvieron por adición de 100 µl de acetonitrilo en el que se encontraba un patrón interno adecuado. Las proteínas precipitadas se separaron por centrifugación, los sobrenadantes se reunieron y se analizaron mediante CL-EM/EM.

Determinación de la solubilidad

5 Reactivos necesarios:

- Tampón PBS pH 6,5: pesar en un matraz aforado de 1 litro 61,86 g de cloruro sódico p.a. (p.ej. fa. Merck, art. nº 1.06404.1000), 39,54 g de dihidrogenofosfato sódico p.a. (p.ej. fa. Merck, art. nº 1.60346.1000) y 83,35 g de solución 1 N de hidróxido sódico (p.ej. fa. Bernd Kraft GmbH, art. nº 01030.1000), completar con agua y agitar durante aprox. 1 hora. De esta solución añadir 500 ml a un matraz aforado de 5 litros y completar con agua. Ajustar con solución 1 N de hidróxido sódico a pH 6,5.

10

- Dimetilsulfóxido (p.ej. fa. Baker, art. nº 7157.2500)
- Agua destilada
- Acetonitrilo Chromasolv (p.ej. Riedel-de Haen, art. nº 34851)
- Ácido fórmico del 50% p.a. (p.ej. Fluka, art. nº 09676)

15 Preparación de la solución de partida:

Se pesaron con precisión al menos 1,5 mg de la sustancia de ensayo en un Wide Mouth Screw V-Vial (fa. Glastechnik Gräfenroda GmbH, art. nº 8004-WM-H/V15µ) con tapón roscado adecuado y septum, se mezcló con dimetilsulfóxido a una concentración de 50 mg/l y se agitó durante 30 minutos en un aparato Vortex.

Preparación de las soluciones de calibración

20 Los pasos de pipeteo necesarios se realizaron en una placa de 96 pocillos profundos de 1,2 ml (Deep Well Plate, DWP) (p.ej. HJ-Bioanalytik GmbH, art. nº 850289) mediante un robot de manipulación de líquidos (Liquid-Handling-Robot). Como disolvente se utilizó una mezcla de acetonitrilo Chromasolv / agua destilada 8:2.

Preparación de la solución de partida para soluciones de calibración (solución madre): se mezclaron 10 µl de la solución de partida con 833 µl de la mezcla de disolventes (concentración = 600 µg/ml) y se homogeneizó. Se prepararon de cada sustancia de ensayo dos diluciones 1:100 en DWP separados y se volvió a homogeneizar. Una de las diluciones 1:100 se utilizó para la preparación de las soluciones de calibración, la segunda dilución se utilizó para la optimización de los parámetros de EM/EM.

25

Solución de calibración 5 (600 ng/ml): se mezclaron 30 µl de la solución madre con 270 µl de la mezcla de disolventes y se homogeneizó.

30

Solución de calibración 4 (60 ng/ml): se mezclaron 30 µl de la solución de calibración 5 con 270 µl de la mezcla de disolventes y se homogeneizó.

Solución de calibración 3 (12 ng/ml): se mezclaron 100 µl de la solución de calibración 4 con 400 µl de la mezcla de disolventes y se homogeneizó.

35

Solución de calibración 2 (1,2 ng/ml): se mezclaron 30 µl de la solución de calibración 3 con 270 µl de la mezcla de disolventes y se homogeneizó.

Solución de calibración 1 (0,6 ng/ml): se mezclaron 150 µl de la solución de calibración 2 con 150 µl de la mezcla de disolventes y se homogeneizó.

Preparación de las soluciones de ensayo:

40 Los pasos de pipeteo necesarios se realizaron en una placa de 96 pocillos profundos de 1,2 ml DWP (p.ej. HJ-Bioanalytik GmbH, art. nº 850289) mediante un robot de manipulación de líquidos (Liquid-Handling-Robot).

Se mezclaron 10,1 µl de la solución madre con 1000 µl de tampón PBS pH 6,5.

Realización:

Los pasos de pipeteo necesarios se realizaron en una placa de 96 pocillos profundos de 1,2 ml DWP (p.ej. HJ-Bioanalytik GmbH, art. nº 850289) mediante un robot de manipulación de líquidos (Liquid-Handling-Robot).

- 5 Las soluciones de ensayo así preparadas se agitaron durante 24 horas a 1400 rpm mediante un agitador térmico (p.ej. fa. Eppendorf Thermomixer comfort, art. nº 5355 000.011) a 20°C. De estas soluciones se tomaron respectivamente 180 µl y se transfirieron a tubos de centrifuga Beckman Polyallomer Centrifuge Tubes (art. nº 343621). Estas soluciones se centrifugaron durante 1 hora a aprox. 223.000 x g (p.ej. fa. Beckman Optima L-90K Ultracentrifuge con rotor de Ti tipo 42.2 a 42.000 rpm). De cada solución de muestra se tomaron 100 µl del sobrenadante y se diluyeron 1:10 y 1:1000 con tampón PBS 6,5.

Analítica:

- 10 Las muestras se analizaron mediante HPLC/EM-EM. Se cuantificó mediante una curva de calibración de cinco puntos del compuesto de ensayo. La solubilidad se expresó en mg/l. Secuencia de análisis: 1) blanco (mezcla de disolventes); 2) solución de calibración de 0,6 ng/ml; 3) solución de calibración de 1,2 ng/ml; 4) solución de calibración de 12 ng/ml; 5) solución de calibración de 60 ng/ml; 6) solución de calibración de 600 ng/ml; 7) blanco (mezcla de disolventes); 8) solución de ensayo 1:1000; 7) solución de ensayo 1:10.

15 Método de HPLC/EM-EM

- 20 HPLC: Agilent 1100, bomba cuat. (G1311A), inyector automático CTC HTS PAL, desgasificador (G1322A) y termostato de columna (G1316A); Columna: Oasis HLB 20 mm x 2,1 mm, 25 µ; Temperatura: 40°C; Eluyente A: agua + 0,5 ml de ácido fórmico/l; Eluyente B: acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico/l; Caudal: 2,5 ml/min; Tiempo de detención 1,5 min; Gradiente: 0 min 95% A, 5% B; Rampa: 0-0,5 min 55 A, 95% B; 0,05-0,84 min 5% A, 95% B; Rampa: 0,84-0,85 min 95% A, 5% B; 0,85-1,5 min 95% A, 5% B.

EM/EM: WATERS Quattro Micro Tandem EM/EM; Z-Spray API Interface; Splitter de entrada HPLC-EM 1:20; Medición en modo IEP.

Los parámetros de aparato se optimizaron automáticamente para cada sustancia de ensayo por inyección de la solución madre descrita con anterioridad (segunda dilución 1:100) mediante el software MassLynx/QuanOptimize.

25 **C) Ejemplos de realización de composiciones farmacéuticas**

Las sustancias conforme a la invención pueden transformarse de la siguiente manera en preparaciones farmacéuticas:

Comprimidos:

Composición:

- 30 100 mg del compuesto del Ejemplo 1, 50 mg de lactosa (monohidrato), 50 mg de almidón de maiz, 10 mg de polivinilpirrolidona (PVP 25) (fa. BASF, Alemania) y 2 mg de estearato de magnesio.

Peso de comprimido 212 mg, diámetro 8 mm, radio de curvatura 12 mm.

Preparación:

- 35 La mezcla del compuesto del Ejemplo 1, lactosa y almidón se granuló con una solución al 5% de la PVP en agua. El granulado se mezcló tras el secado con el estearato de magnesio durante 5 min. Esta mezcla se prensó en una prensa habitual de comprimidos (para el formato del comprimido véase arriba).

Suspensión oral:

Composición:

- 40 1000 mg del compuesto del Ejemplo 1, 1000 mg de etanol (96%), 400 mg de Rhodigel (goma Santana) (fa. FMC, EEUU) y 99 g de agua.

Una unidad de dosis de 100 mg del compuesto conforme a la invención corresponde a 10 ml de suspensión oral.

Preparación:

El Rhodigel se suspendió en etanol, el compuesto del Ejemplo 1 se añadió a la suspensión. Bajo agitación se realizó la adición del agua. Hasta la finalización del hinchamiento del Rhodigel se agitó durante aprox. 6 h.

Solución de administración intravenosa:

Composición:

1 mg del compuesto del Ejemplo 1, 15 g de polietilenglicol 400 y 250 g de agua para inyectables.

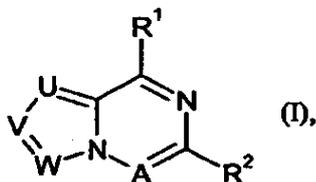
Preparación:

- 5 El compuesto del Ejemplo 1 se disolvió junto con polietilenglicol 400 en el agua con agitación. La solución se esterilizó por filtración (diámetro de poro 0,22 μm) y en condiciones asépticas se envasó en frascos de infusión esterilizados térmicamente. Estos se cerraron con tapones de infusión y cápsulas.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula

5



en la que

o bien

10 U representa N
V representa CR¹²,
W representa CH,
A representa CR¹⁵,

o bien

15 U representa CH,
V representa CR¹²,
W representa N,
A representa CR¹⁵,

o bien

20 U representa CR¹⁶,
V representa N,
W representa CR¹⁷,
A representa N,

en las que

25 R¹² representa hidrógeno, hidroxilo, amino, hidroxycarbonilo, aminocarbonilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquilamino C₁-C₄, alquilcarbonilo C₁-C₄, alcoxycarbonilo C₁-C₄, alquilaminocarbonilo C₁-C₄, alquilcarbonilamino C₁-C₄, alquilsulfonilamino C₁-C₄, heterociclicarbonilo de 5 ó 6 miembros, -CH₂R¹³ o -CH₂CH₂R¹⁴,

30 pudiendo estar el heterociclicarbonilo substituido con 1 a 3 substituyentes, seleccionándose los substituyentes independientemente entre sí del grupo constituido por halógeno, oxo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquilamino C₁-C₄, alquilcarbonilo C₁-C₄, alcoxycarbonilo C₁-C₄ y alquilaminocarbonilo C₁-C₄.

y

35 pudiendo estar alcoxi, alquilamino, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino y alquilsulfonilamino substituidos con un substituyente, seleccionándose el substituyente del grupo constituido por hidroxilo, amino, hidroxycarbonilo, aminocarbonilo, alcoxi C₁-C₄, alquilamino C₁-C₄, alcoxycarbonilo C₁-C₄, alquilaminocarbonilo C₁-C₄, alquilcarbonilamino C₁-C₄, heterociclicilo de 5 ó 6 miembros y fenilo,

pudiendo estar el fenilo substituido con 1 a 3 substituyentes, seleccionándose los substituyentes independientemente entre sí del grupo constituido por halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi,, aminocarbonilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquilamino C₁-C₄, alquilcarbonilo C₁-C₄, alcoxycarbonilo C₁-C₄, alquilaminocarbonilo C₁-C₄ y alquilcarbonilamino C₁-C₄,

40 y
pudiendo estar el heterociclicilo substituido con 1 a 3 substituyentes, seleccionándose los substituyentes independientemente entre sí del grupo constituido por halógeno, oxo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquilamino C₁-C₄, alquilcarbonilo C₁-C₄, alcoxycarbonilo C₁-C₄ y alquilaminocarbonilo C₁-C₄,

y

45 en las que
R¹³ representa hidroxilo, amino, ciano, hidroxycarbonilo, aminocarbonilo, alcoxi C₁-C₄, alquilamino C₁-C₄, alcoxycarbonilo C₁-C₄, alquilaminocarbonilo C₁-C₄, alquilcarbonilamino C₁-C₄, cicloalquilamino C₃-C₆ o heterociclicilo de 5 ó 6 miembros,

50 pudiendo estar alcoxi, alquilamino, alcoxycarbonilo, alquilaminocarbonilo, y alquilcarbonilamino substituidos con un substituyente, seleccionándose el substituyente del grupo constituido por hidroxilo, amino, hidroxycarbonilo, aminocarbonilo, alcoxi C₁-C₄, alquilamino C₁-C₄, alcoxycarbonilo C₁-C₄, alquilaminocarbonilo C₁-C₄ y

alquilcarbonilamino C₁-C₄,

y

pudiendo estar el heterociclilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo constituido por halógeno, oxo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquilamino C₁-C₄, alquilcarbonilo C₁-C₄, alcocicarbonilo C₁-C₄ y alquilaminocarbonilo C₁-C₄,

y

en las que

R¹⁴ representa hidroxí, amino, ciano, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, alcoxi C₁-C₄, alquilamino C₁-C₄, alcocicarbonilo C₁-C₄, alquilaminocarbonilo C₁-C₄, alquilcarbonilamino C₁-C₄ o heterociclilo de 5 ó 6 miembros, pudiendo estar alcoxi, alquilamino, alcocicarbonilo, alquilaminocarbonilo y alquilcarbonilamino sustituidos con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo constituido por hidroxí, amino, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, alcoxi C₁-C₄, alquilamino C₁-C₄, alcocicarbonilo C₁-C₄, alquilaminocarbonilo C₁-C₄ y alquilcarbonilamino C₁-C₄,

y

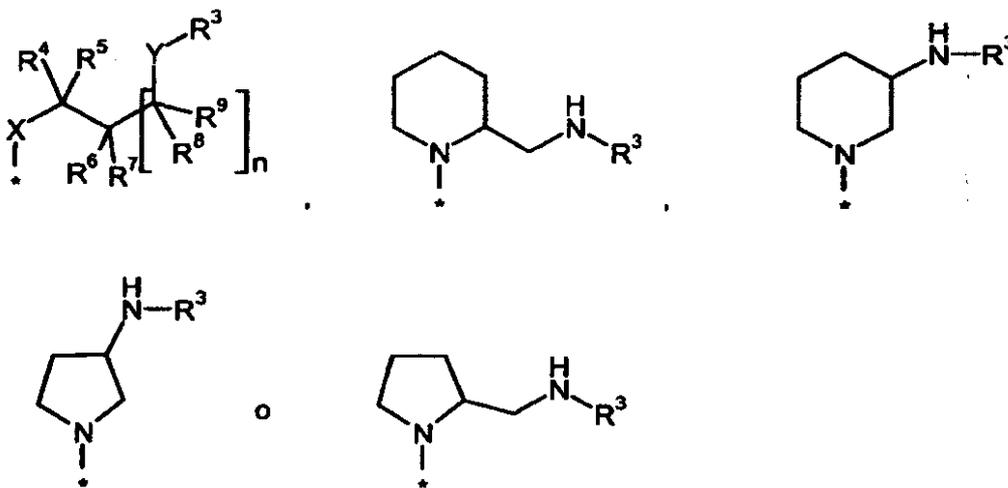
pudiendo estar el heterociclilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo constituido por halógeno, oxo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquilamino C₁-C₄, alquilcarbonilo C₁-C₄, alcocicarbonilo C₁-C₄ y alquilaminocarbonilo C₁-C₄,

R¹⁵ representa hidrógeno, halógeno, ciano, trifluorometilo, alquilo C₁-C₃, metoxi, metiltio o ciclopropilo,

R¹⁶ representa hidrógeno o metilo,

R¹⁷ representa hidrógeno o metilo,

R¹ representa un grupo de la fórmula



en las que

* significa el punto de enlace al heterociclo,

n representa el número 0 ó 1,

X representa NR¹⁰, S u O,

en donde R¹⁰ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₃ o ciclopropilo,

Y representa NR¹¹ o S,

en donde R¹¹ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₃ o ciclopropilo,

R³ representa 2-piridilo, pirimid-2-ilo, 2-aminopirimid-4-ilo, 2-(mono-alquilamino C₁-C₄)pirimid-4-ilo, 2-(mono-cicloalquilamino C₃-C₄)pirimid-4-ilo, piridazin-3(2H)-on-3-ilo, 1,3-oxazol-2-ilo, 1,3-oxazol-4-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,3-oxadiazol-4-ilo, 1,3-tiazol-2-ilo, 1,3-tiazol-4-ilo, 1H-1,2,4-triazol-5-ilo, 2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on-5-ilo o 1,2-pirazol-5-ilo,

estando 2-piridilo, pirimid-2-ilo, 1,3-oxazol-2-ilo, 1,3-oxazol-4-ilo, 1,3-tiazol-2-ilo y 1,3-tiazol-4-ilo sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo constituido por halógeno, ciano, nitro, amino, trifluorometilo, trifluorometoxi, aminocarbonilo, trifluorometilcarbonilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquilamino C₁-C₄, cicloalquilamino C₃-C₄, alquilcarbonilo C₁-C₄, alcocicarbonilo C₁-C₄, alquilaminocarbonilo C₁-C₄ y cicloalquilcarbonilo C₃-C₆,

pudiendo estar alquilo, alcoxi, alquilamino, alquilcarbonilo, alcocicarbonilo, alquilaminocarbonilo, y cicloalquilcarbonilo sustituidos con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo constituido por halógeno, ciano, hidroxí, amino, trifluorometilo y cicloalquilo C₃-C₆,

y

5 pudiendo estar 2-aminopirimid-4-ilo, 2-(mono-alquilamino C₁-C₄)pirimid-4-ilo, 2-(mono-cicloalquilamino C₃-C₄)pirimid-4-ilo, piridazin-3(2H)-on-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,3-oxadiazol-4-ilo, 1H-1,2,4-triazol-5-ilo, 2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on-5-ilo y 1,2-pirazol-5-ilo substituidos con un substituyente, seleccionándose el substituyente del grupo constituido por halógeno, ciano, nitro, amino, trifluorometilo, trifluorometoxi, aminocarbonilo, trifluorometilcarbonilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquilamino C₁-C₄, cicloalquilamino C₃-C₄, alcoxycarbonilo C₁-C₄, alquilaminocarbonilo C₁-C₄ y cicloalquilcarbonilo C₃-C₆,
 R⁴ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₃ o ciclopropilo,
 R⁵ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₃,
 R⁶ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₃ o ciclopropilo,
 10 R⁷ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₃,
 R⁸ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₃ o ciclopropilo,
 R⁹ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₃,

15 R² representa arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 10 miembros,
 pudiendo estar arilo y heteroarilo substituidos con 1 a 3 substituyentes, seleccionándose los substituyentes independientemente entre sí del grupo constituido por hidroxilo, hidroximetilo, amino, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, aminocarbonilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alcoximetilo C₁-C₄, alquilamino C₁-C₄, alquilaminometilo C₁-C₄, alquilcarbonilo C₁-C₄, alcoxycarbonilo C₁-C₄, alquilaminocarbonilo C₁-C₄, alquilcarbonilamino C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₄, alquilsulfonilamino C₁-C₄, alquilaminosulfonilo C₁-C₄, fenilo,
 20 benciloxi, heterociclilo de 5 ó 6 miembros, heterociclo de 5 ó 6 miembros, heterociclilmetilo de 5 ó 6 miembros y heteroarilo de 5 ó 6 miembros,
 pudiendo estar fenilo, benciloxi, heterociclilo, heterocicililcarbonilo, heterocicililmetilo y heteroarilo substituidos con 1 a 3 substituyentes, seleccionándose los substituyentes independientemente entre sí del grupo constituido por halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, aminocarbonilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquilamino C₁-C₄, alquilcarbonilo C₁-C₄, alcoxycarbonilo C₁-C₄, alquilaminocarbonilo C₁-C₄ y alquilcarbonilamino C₁-C₄,
 25 o
 dos de los substituyentes en el arilo junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un 1,3-dioxolano o 1,4-dioxano,

o una de sus sales, de sus solvatos o de los solvatos de sus sales.

30 2. Compuesto conforme a la reivindicación 1, caracterizado porque

o bien

U representa N
 V representa CR¹²,
 W representa CH,
 35 A representa CR¹⁵,

o bien

U representa CH,
 V representa CR¹²,
 W representa N,
 40 A representa CR¹⁵,

o bien

U representa CR¹⁶,
 V representa N,
 W representa CR¹⁷,
 45 A representa N,

en las que

R¹² representa hidrógeno, hidroxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquilamino C₁-C₄, alquilcarbonilo C₁-C₄, alcoxycarbonilo C₁-C₄, alquilaminocarbonilo C₁-C₄, alquilcarbonilamino C₁-C₄, heterocicililcarbonilo de 5 ó 6 miembros, -CH₂R¹³ o -CH₂CH₂R¹⁴,
 50 pudiendo estar el heterocicililcarbonilo substituido con 1 a 3 substituyentes, seleccionándose los substituyentes independientemente entre sí del grupo constituido por oxo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquilamino C₁-C₄, alquilcarbonilo C₁-C₄, alcoxycarbonilo C₁-C₄ y alquilaminocarbonilo C₁-C₄.

y

pudiendo estar alcoxi, alquilamino, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, alquilaminocarbonilo y alquilcarbonilamino

substituidos con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo constituido por hidroxilo, amino, hidroxycarbonilo, aminocarbonilo, alcoxi C₁-C₄, alquilamino C₁-C₄ y heterociclilo de 5 ó 6 miembros, pudiendo estar el heterociclilo substituido con 1 a 2 substituyentes, seleccionándose los substituyentes independientemente entre sí del grupo constituido por oxo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquilamino C₁-C₄, alquilcarbonilo C₁-C₄, alcoxicarbonilo C₁-C₄ y alquilaminocarbonilo C₁-C₄,

y

en las que

R¹³ representa hidroxilo, amino, hidroxycarbonilo, aminocarbonilo, alcoxi C₁-C₄, alquilamino C₁-C₄, alcoxicarbonilo C₁-C₄, alquilaminocarbonilo C₁-C₄, alquilcarbonilamino C₁-C₄, cicloalquilamino C₃-C₆ o heterociclilo de 5 ó 6 miembros,

pudiendo estar alcoxi, alquilamino, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, y alquilcarbonilamino substituidos con un substituyente, seleccionándose el substituyente del grupo constituido por hidroxilo, amino, hidroxycarbonilo, aminocarbonilo, alcoxi C₁-C₄, alquilamino C₁-C₄, alcoxicarbonilo C₁-C₄, alquilaminocarbonilo C₁-C₄ y alquilcarbonilamino C₁-C₄,

y

pudiendo estar el heterociclilo substituido con 1 a 2 substituyentes, seleccionándose los substituyentes independientemente entre sí del grupo constituido por oxo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquilamino C₁-C₄, alquilcarbonilo C₁-C₄, alcoxicarbonilo C₁-C₄ y alquilaminocarbonilo C₁-C₄,

y

en las que

R¹⁴ representa hidroxilo, amino, hidroxycarbonilo, aminocarbonilo, alcoxi C₁-C₄, alquilamino C₁-C₄, alcoxicarbonilo C₁-C₄, alquilaminocarbonilo C₁-C₄, alquilcarbonilamino C₁-C₄ o heterociclilo de 5 ó 6 miembros,

pudiendo estar alcoxi, alquilamino, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo y alquilcarbonilamino substituidos con un substituyente, seleccionándose el substituyente del grupo constituido por hidroxilo, amino, hidroxycarbonilo, aminocarbonilo, alcoxi C₁-C₄, alquilamino C₁-C₄, alcoxicarbonilo C₁-C₄, alquilaminocarbonilo C₁-C₄ y alquilcarbonilamino C₁-C₄,

y

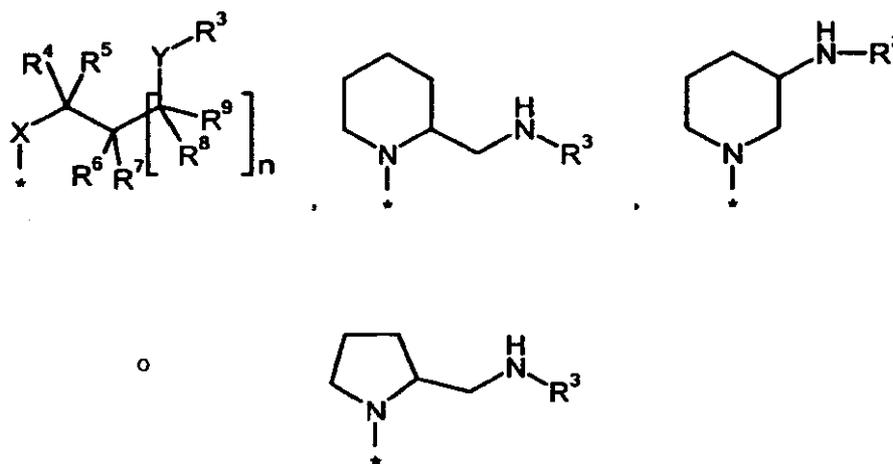
pudiendo estar el heterociclilo substituido con 1 a 2 substituyentes, seleccionándose los substituyentes independientemente entre sí del grupo constituido por oxo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquilamino C₁-C₄, alquilcarbonilo C₁-C₄, alcoxicarbonilo C₁-C₄ y alquilaminocarbonilo C₁-C₄,

R¹⁵ representa hidrógeno, halógeno, ciano o trifluorometilo,

R¹⁶ representa hidrógeno o metilo,

R¹⁷ representa hidrógeno o metilo,

R¹ representa un grupo de la fórmula



en las que

* significa el punto de enlace al heterociclo,

n representa el número 0 ó 1,

X representa NR¹⁰, S u O,

en donde R¹⁰ representa hidrógeno o metilo,

Y representa NR¹¹ o S,

en donde R¹¹ representa hidrógeno o metilo,

R³ representa 2-piridilo, pirimid-2-ilo, 2-aminopirimid-4-ilo, 1,3-oxazol-2-ilo, 1,3-oxazol-4-ilo, 1,2,4-oxadiazol-

3-ilo, 1,2,3-oxadiazol-4-ilo, 1,3-tiazol-2-ilo, 1,3-tiazol-4-ilo, estando 2-piridilo, pirimid-2-ilo, 1,3-oxazol-2-ilo, 1,3-oxazol-4-ilo, 1,3-tiazol-2-ilo y 1,3-tiazol-4-ilo substituidos con 1 ó 2 substituyentes, seleccionándose los substituyentes independientemente entre sí del grupo constituido por halógeno, ciano, nitro, amino, trifluorometilo, trifluorometoxi, aminocarbonilo, trifluorometilcarbonilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, alquilamino C₁-C₄, metilcarbonilo, etilcarbonilo, ciclopropilcarbonilo, metoxicarbonilo y etoxicarbonilo,

y

pudiendo estar 2-aminopirimid-4-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo y 1,2,3-oxadiazol-4-ilo substituidos con un substituyente, seleccionándose el substituyente del grupo constituido por halógeno, ciano, nitro, amino, trifluorometilo, trifluorometoxi, aminocarbonilo, trifluorometilcarbonilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, alquilamino C₁-C₄, metilcarbonilo, etilcarbonilo, ciclopropilcarbonilo, metoxicarbonilo y etoxicarbonilo,

R⁴ representa hidrógeno o metilo,

R⁵ representa hidrógeno o metilo,

R⁶ representa hidrógeno o metilo,

R⁷ representa hidrógeno o metilo,

R⁸ representa hidrógeno o metilo,

R⁹ representa hidrógeno o metilo,

R² representa arilo C₆-C₁₀, tienilo, furilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, indolilo, indazolilo, quinolinilo, benzofuranilo o benzoxazolilo,

pudiendo estar arilo, tienilo, furilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, indolilo, indazolilo, quinolinilo, benzofuranilo o benzoxazolilo substituidos con 1 a 3 substituyentes, seleccionándose los substituyentes independientemente entre sí del grupo constituido por hidroxilo, hidroximetilo, amino, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, aminocarbonilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alcoximetilo C₁-C₄, alquilamino C₁-C₄, alquilaminometilo C₁-C₄, alquilcarbonilo C₁-C₄, alcoxycarbonilo C₁-C₄, alquilaminocarbonilo C₁-C₄, alquilcarbonilamino C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₄, alquilsulfonilamino C₁-C₄, alquilaminosulfonilo C₁-C₄, fenilo, benciloxi, heterociclilo de 5 ó 6 miembros, heterociclicarbonilo de 5 ó 6 miembros, heterociclicilmetilo de 5 ó 6 miembros y heteroarilo de 5 ó 6 miembros,

pudiendo estar fenilo, benciloxi, heterociclilo, heterociclicarbonilo, heterociclicilmetilo y heteroarilo substituidos con 1 a 3 substituyentes, seleccionándose los substituyentes independientemente entre sí del grupo constituido por halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, aminocarbonilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquilamino C₁-C₄, alquilcarbonilo C₁-C₄, alcoxycarbonilo C₁-C₄, alquilaminocarbonilo C₁-C₄ y alquilcarbonilamino C₁-C₄,

o una de sus sales, de sus solvatos o de los solvatos de sus sales.

3. Compuesto conforme a una de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque

o bien

U representa N
V representa CR¹²,
W representa CH,
A representa CR¹⁵,

o bien

U representa CH,
V representa CR¹²,
W representa N,
A representa CR¹⁵,

o bien

U representa CR¹⁶,
V representa N,
W representa CR¹⁷,
A representa N,

en las que

R¹² representa hidrógeno, hidroxycarbonilo, aminocarbonilo, metilo, etilo, alquilcarbonilo C₁-C₄, alcoxycarbonilo C₁-C₄, alquilaminocarbonilo C₁-C₄, alquilcarbonilamino C₁-C₄, pirrolidinilcarbonilo, piperidinilcarbonilo, piperazinilcarbonilo, morfolinilcarbonilo o -CH₂R¹³,

pudiendo estar pirrolidinilcarbonilo, piperidinilcarbonilo, piperazinilcarbonilo y morfolinilcarbonilo substituidos con 1 a 2 substituyentes, seleccionándose los substituyentes independientemente entre sí del grupo constituido por

oxo, metilo y etilo,

y

pudiendo estar alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo C₂-C₄ y alquilaminocarbonilo C₂-C₄, substituidos con un substituyente, seleccionándose el substituyente del grupo constituido por hidroxilo, amino, alquilamino C₁-C₄,

5 pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo, pudiendo estar pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo substituidos con 1 a 2 substituyentes, seleccionándose los substituyentes independientemente entre sí del grupo constituido por oxo, metilo y etilo,

y

en las que

10 R¹³ representa hidroxilo, amino, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, alcoxi C₁-C₄, alquilamino C₁-C₄, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo

pudiendo estar pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo substituidos con 1 a 2 substituyentes, seleccionándose los substituyentes independientemente entre sí del grupo constituido por oxo, metilo y etilo,

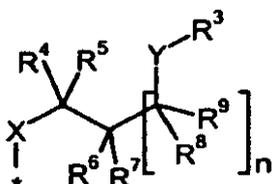
R¹⁵ representa hidrógeno,

15 R¹⁶ representa hidrógeno o metilo,

R¹⁷ representa hidrógeno o metilo,

R¹ representa un grupo de la fórmula

20



25

en la que

* significa el punto de enlace al heterociclo,

n representa el número 0,

30 X representa NR¹⁰,

en donde R¹⁰ representa hidrógeno,

Y representa NR¹¹,

en donde R¹¹ representa hidrógeno o metilo,

35 R³ representa 2-piridilo, pirimid-2-ilo, 2-aminopirimid-4-ilo, 1,3-tiazol-2-ilo o 1,3-tiazol-4-ilo,

estando 2-piridilo, pirimid-2-ilo, 1,3-tiazol-2-ilo y 1,3-tiazol-4-ilo substituidos con 1 ó 2 substituyentes, seleccionándose los substituyentes independientemente entre sí del grupo constituido por flúor, cloro, ciano, nitro, amino y trifluorometilo,

y

40 pudiendo estar 2-aminopirimid-4-ilo, substituido con un substituyente, seleccionándose el substituyente del grupo constituido por flúor, cloro, ciano, nitro, amino y trifluorometilo,

R⁴ representa hidrógeno,

R⁵ representa hidrógeno o metilo,

R⁶ representa hidrógeno,

R⁷ representa hidrógeno o metilo,

45 R⁸ representa hidrógeno,

R⁹ representa hidrógeno o metilo,

R² representa fenilo, tienilo, pirazolilo o piridilo,

50 pudiendo estar fenilo, tienilo, pirazolilo y piridilo substituidos con 1 a 2 substituyentes, seleccionándose los substituyentes independientemente entre sí del grupo constituido por halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, aminocarbonilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alcoxicarbonilo C₁-C₄, alquilaminocarbonilo C₁-C₄, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo y morfolinilcarbonilo,

o una de sus sales, de sus solvatos o de los solvatos de sus sales.

4. Compuesto conforme a una de las reivindicaciones 1, 2 ó 3, caracterizado porque

o bien

55 U representa N

V representa CR¹²,

W representa CH,

A representa CR¹⁵,

o bien

U representa CH,

V representa CR¹²,

5 W representa N,

A representa CR¹⁵,

o bien

U representa CR¹⁶,

V representa N,

10 W representa CR¹⁷,

A representa N,

en las que

R¹² representa hidrógeno, hidroxycarbonilo, metilo, etilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₄, piperidinilcarbonilo o morfolinilcarbonilo,

15 pudiendo estar piperidinilcarbonilo y morfolinilcarbonilo substituidos con un substituyente, seleccionándose el substituyente del grupo constituido por metilo y etilo,

y

pudiendo estar alquilaminocarbonilo C₂-C₄ substituido con un substituyente, seleccionándose el substituyente del grupo constituido por alquilamino C₁-C₄, piperazinilo y morfolinilo,

20 pudiendo estar piperazinilo y morfolinilo substituidos con un substituyente, seleccionándose el substituyente del grupo constituido por metilo y etilo,

R¹⁵ representa hidrógeno,

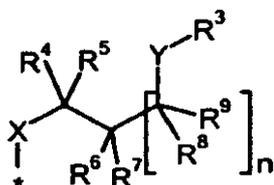
R¹⁶ representa metilo,

R¹⁷ representa metilo,

25

R¹ representa un grupo de la fórmula

30



35

en la que

* significa el punto de enlace al heterociclo,

n representa el número 0,

X representa NR¹⁰,

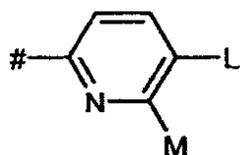
40 en donde R¹⁰ representa hidrógeno,

Y representa NR¹¹,

en donde R¹¹ representa hidrógeno o metilo,

R³ representa un grupo de la fórmula

45



50

en la que

significa el punto de enlace a Y

L representa ciano, nitro o trifluorometilo,

M representa hidrógeno,

55 R⁴ representa hidrógeno,

R⁵ representa hidrógeno o metilo,

R⁶ representa hidrógeno,

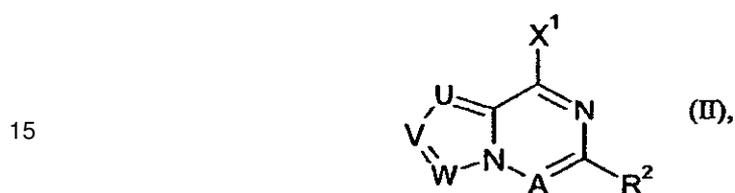
R⁷ representa hidrógeno o metilo,
 R⁸ representa hidrógeno,
 R⁹ representa hidrógeno,

5 R² representa fenilo,
 pudiendo estar el fenilo substituido con 1 a 2 substituyentes, seleccionándose los substituyentes independientemente entre sí del grupo constituido por flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C₁-C₃, metoxi, metoxicarbonilo y etoxicarbonilo,

o una de sus sales, de sus solvatos o de los solvatos de sus sales.

10 5. Procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), o de una de sus sales, de sus solvatos o de los solvatos de sus sales, caracterizado porque

[A] un compuesto de la fórmula



en la que

A, U, V y R² tienen el significado indicado en la reivindicación 1,

y

20 X¹ representa halógeno, preferentemente cloro o flúor,
 se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula

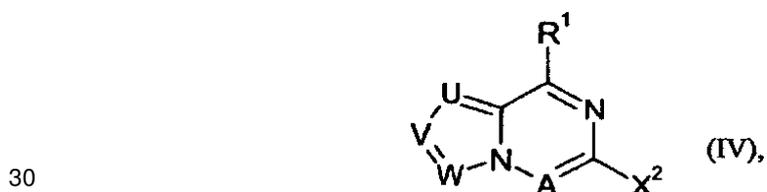


en la que

R¹ tiene el significado indicado en la reivindicación 1,

25 o

[B] un compuesto de la fórmula



en la que

R¹ tiene el significado indicado en la reivindicación 1,

y

A representa CR¹⁵,

35 en donde R¹⁵ tiene el significado indicado en la reivindicación 1,

U representa N,

V representa CR¹²,

en donde R¹² tiene el significado indicado en la reivindicación 1,

W representa CH,

X² representa yodo, bromo, cloro o trifluorometanosulfonylo, preferentemente yodo o bromo,

se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula



5 en la que

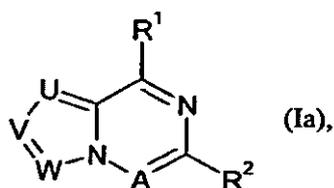
R² tiene el significado indicado en la reivindicación 1,

y

Q representa -B(OH)₂, un éster de ácido borónico, preferentemente éster pinacólico de ácido borónico, o -BF₃⁻K⁺,

en condiciones de acoplamiento de Suzuki para obtener un compuesto de la fórmula

10



en la que

15 R¹ y R² tienen el significado indicado en la reivindicación 1,

y

A representa CR¹⁵,

en donde R¹⁵ tiene el significado indicado en la reivindicación 1,

U representa N,

20 V representa CR¹²,

en donde R¹² tiene el significado indicado en la reivindicación 1,

W representa CH.

6. Compuesto conforme a una de las reivindicaciones 1 a 4 para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades.

25 7. Uso de un compuesto conforme a una de las reivindicaciones 1 a 4 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades.

8. Uso conforme a la reivindicación 7, en el que las enfermedades son enfermedades hematológicas.

9. Medicamento que contiene un compuesto conforme a una de las reivindicaciones 1 a 4 en combinación con un coadyuvante inerte, no tóxico, farmacéuticamente adecuado.

30 10. Medicamento conforme a la reivindicación 9 para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades hematológicas.

11. Uso de un compuesto conforme a una de las reivindicaciones 1 a 4 para la multiplicación eficiente ex vivo de células madre hematopoyéticas adultas de la médula ósea, de sangre periférica o del cordón umbilical.

35 12. Procedimiento para la multiplicación ex vivo de células madre hematopoyéticas adultas de la médula ósea, de sangre periférica o del cordón umbilical, caracterizado porque se añade una cantidad eficaz de un compuesto conforme a una de las reivindicaciones 1 a 4.