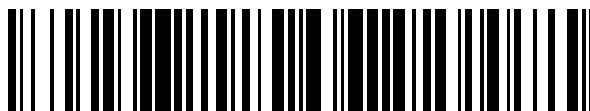


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 447 965**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 7/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.05.2009** **E 09745510 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.01.2014** **EP 2280976**

54 Título: **Imidazo- y triazolopirimidinas sustituidas, imidazo- y pirazolopirazinas e imidazotriazinas como inhibidores de GSK3beta**

30 Prioridad:

15.05.2008 DE 102008023801

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

13.03.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**SIEGEL, STEPHAN;
WILMEN, ANDREAS;
SVENSTRUP, NIELS;
GNOTH, MARK, JEAN;
TERSTEEGEN, ADRIAN y
RESTER, ULRICH**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 447 965 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

Imidazo- y triazolopirimidinas sustituidas, imidazo- y pirazolopirazinas e imidazotriazinas como inhibidores de GSK3 β

5 La invención se refiere a imidazo- y triazolopirimidinas sustituidas, imidazo- y pirazolopirazinas e imidazotriazinas y a procedimientos para su preparación así como a su uso para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, en particular, de enfermedades hematológicas, preferentemente de leucopenias y neutropenias.

10 La glucógeno sintasa cinasa 3 (GSK3) pertenece a la familia de las serina/treonina cinasas. Las proteínas citoesqueléticas y los factores de transcripción, entre otros, son sustratos específicos. 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 activas de forma constitutiva en células sobre todo quiescentes, no proliferantes.

15 Se le otorga una importancia clave a la GSK3 β dentro de la ruta de transducción de señal Wnt/Wingless. Ésta representa uno de los más importantes sistemas de señalización conservados a lo largo de la evolución. Las señales de Wnt controlan procesos muy tempranos formadores de patrones durante la embriogénesis, inducen la formación de mesodermo y muchos órganos y controlan la proliferación y diferenciación de las 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 señalización de Wnt está subdividida intracelularmente, por lo que se pueden controlar los más diversos procesos. Dentro de la cascada de Wnt, la glucógeno sintasa cinasa 3 es parte de un complejo multiproteico al que pertenecen, entre otros, la molécula estructural axina, la proteína supresora de tumores APC así como el cofactor de transcripción β -catenina. A este respecto, la β -catenina es el sustrato más importante de la GSK3 β . La consecuencia de esta fosforilación mediada por GSK3 β es la degradación proteosómica de la β -catenina. La inhibición de la actividad de GSK-3 conduce a una acumulación de la β -catenina en la célula con una translocación posterior al núcleo celular. Allí, la β -catenina hace de cofactor en complejos de transcripción y, por tanto, es corresponsable de la expresión de genes diana definidos.

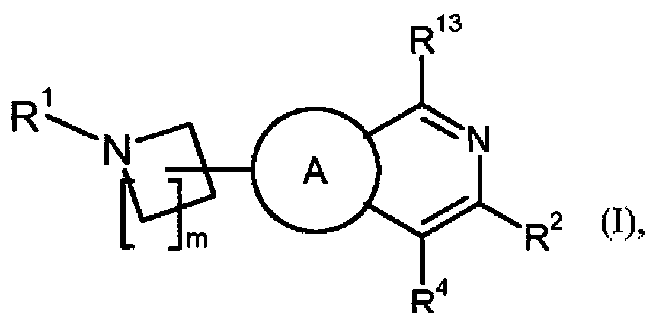
25 Las radio- o quimioterapias pertenecen a los enfoques convencionales en la lucha contra el cáncer. Las dos formas de terapia son inespecíficas con respecto a sus células diana, es decir, se incide no solamente sobre células tumorales, sino también sobre células proliferantes no transformadas. A estas células proliferantes no transformadas pertenecen también células precursoras hematopoyéticas que se desarrollan, entre otras cosas, hasta dar granulocitos neutrófilos. Una reducción significativa de la cantidad de neutrófilos se denomina neutropenia. Una neutropenia inducida por quimio- o radioterapia da como resultado, clínicamente, un aumento de la vulnerabilidad a infecciones. Con una neutropenia marcada aumenta la morbilidad y, en algunas circunstancias, también la mortalidad de una terapia (O'Brien y col., British Journal of Cancer (2006), 95, 1632 - 1636).

35 La inhibición de la actividad de GSK3 conduce a una velocidad aumentada de proliferación y diferenciación de células madre hematopoyéticas y se puede aprovechar, por consiguiente, para la intervención terapéutica en relación con una neutropenia inducida por terapia.

40 El documento WO2006/044687 describe el uso de imidazopirimidinilaminas, pirazolo- e imidazopirazinas como inhibidores de cinasa para el tratamiento de cáncer y el documento WO01/083485 desvela imidazo- y triazolopirimidinas, entre otras cosas, para el tratamiento de asma y cáncer. El documento WO2005/044793 desvela, entre otras cosas, el uso de imidazopirimidinilaminas como antagonistas del receptor de CRF (factor de liberación de corticotropina) para el tratamiento de depresiones. El documento WO2007/138072 describe el uso de triazolopirazinas sustituidas con 6-alquilo para el tratamiento de enfermedades degenerativas e inflamatorias. El documento WO99/064401 describe, entre otras cosas, imidazopirazinas como ligandos del receptor de somatostatina para el tratamiento de diabetes. Los documentos WO2004/026877, US2006/0183746, US2006/0106023 y WO2007/058873 describen el uso de imidazopirazinilaminas para el tratamiento de cáncer. El documento WO 2007/145921 describe imidazopirazinas como inhibidores de proteína cinasa para el tratamiento de cáncer. El documento WO03/000693 reivindica imidazotriazinas como inhibidores de PDE10 para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas. El documento WO2005/035532 desvela triazolopirazinas sustituidas y su uso como inhibidores de GSK3.

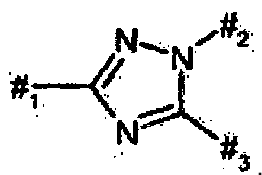
50 Un objetivo de la presente invención es, por tanto, facilitar nuevos compuestos como inhibidores de GSK3 β para el tratamiento de enfermedades hematológicas, preferentemente de neutropenia en seres humanos y animales.

Son objeto de la invención compuestos de fórmula



en la que

A representa un grupo de fórmula



5 significando #₁ el punto de enlace al heterociclo sustituido con R¹,
significando #₂ el punto de enlace al átomo de carbono al que está unido R¹³,
significando #₃ el punto de enlace al átomo de carbono al que está unido R⁴,

m representa el número 1, 2 o 3,

R¹ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquil-C₃-C₆-metilo o hidroxicarbonilmetilo,

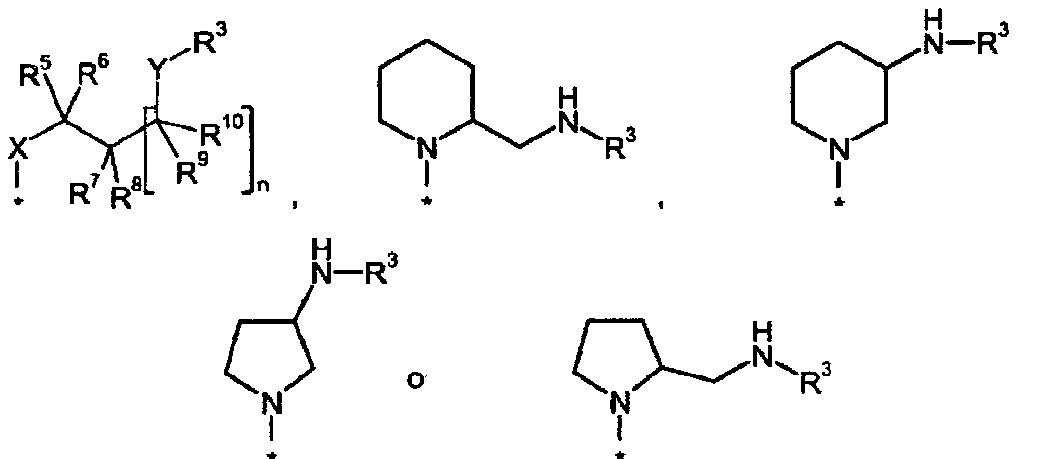
10 R² representa fenilo,

15 pudiendo estar fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes, independientemente unos de otros, del grupo compuesto por hidroxilo, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, aminocarbonilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alcoxi-C₁-C₄-metilo, alquil-C₁-C₄-aminometilo, alquil-C₁-C₄-carbonilo, alcoxi-C₁-C₄-carbonilo, alquil-C₁-C₄-aminocarbonilo, alquil-C₁-C₄-carbonilamino, alquil-C₁-C₄-sulfonilo, alquil-C₁-C₄-sulfonilamino, alquil-C₁-C₄-aminosulfonilo, fenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, pirrolidinilmetilo, piperidinilmetilo, morfolinilmetilo y piperazinilmetilo,

20 en la que fenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, pirrolidinilmetilo, piperidinilmetilo, morfolinilmetilo y piperazinilmetilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes, independientemente unos de otros, del grupo compuesto por halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi y alquilo C₁-C₄,

R⁴ representa hidrógeno, cloro o flúor,

R¹³ representa un grupo de fórmula



25 significando * el punto de enlace al heterociclo,

representando n el número 0 o 1,
representando X NR¹¹, S u O,
representando R¹¹ hidrógeno, alquilo C₁-C₃ o ciclopropilo,

Y representa NR¹², S u O,

5 representando R¹² hidrógeno, alquilo C₁-C₃ o ciclopropilo,

R³ representa 2-piridilo, pirimid-2-ilo, 2-aminopirimid-4-ilo, 2-ciclopropilaminopirimid-4-ilo, 2-metilaminopirimid-4-ilo, 2-etilaminopirimid-4-ilo, 1,3-tiazol-2-ilo, 1,3-tiazol-4-ilo o 1,3-tiazol-5-ilo, estando sustituidos 2-piridilo, pirimid-2-ilo, 2-aminopirimid-4-ilo, 1,3-tiazol-2-ilo, 1,3-tiazol-4-ilo y 1,3-tiazol-5-ilo con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes, independientemente unos de otros, del grupo compuesto por halógeno, ciano, nitro, amino, trifluorometilo, trifluorometoxi, aminocarbonilo, trifluorometilcarbonilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ alquil-C₁-C₄-amino, alquil-C₁-C₄-carbonilo, alcoxi-C₁-C₄-carbonilo, alquil-C₁-C₄-aminocarbonilo y cicloalquil-C₃-C₆-carbonilo,

10

en la que alquilo, alcoxi, alquilamino, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, alquilaminocarbonilo y cicloalquilcarbonilo pueden estar sustituidos con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo compuesto por halógeno, ciano, hidroxilo, amino, trifluorometilo y cicloalquilo C₃-C₆.

15

R⁵ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₃ o ciclopropilo,

R⁶ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₃,

R⁷ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₃ o ciclopropilo,

R⁸ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₃,

20 R⁹ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₃ o ciclopropilo,

R¹⁰ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₃,

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

Son compuestos de acuerdo con la invención los compuestos de Fórmula (I) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, así como los compuestos comprendidos por Fórmula (I), mencionados a continuación como ejemplo o ejemplos de realización y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, siempre que en el caso de los compuestos comprendidos por Fórmula (I), mencionados a continuación, no se trate ya de sales, solvatos y solvatos de las sales.

25

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden existir, dependiendo de su estructura, en formas estereoisoméricas (enantiómeros, diastereómeros). Por lo tanto, la invención comprende los enantiómeros o diastereómeros y sus respectivas mezclas. A partir de tales mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros se pueden aislar, de forma conocida, los constituyentes estereoisoméricamente unitarios.

30

Siempre con los compuestos de acuerdo con la invención puedan aparecer en formas tautoméricas, la presente invención comprende todas las formas tautoméricas.

Como sales se prefieren en el marco de la presente invención sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de acuerdo con la invención. No obstante, también están comprendidas sales que no son adecuadas para las propias aplicaciones farmacéuticas que, sin embargo, se pueden usar, por ejemplo, para el aislamiento o la purificación de los compuestos de acuerdo con la invención.

35

Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de acuerdo con la invención comprenden sales de adición de ácido de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo, 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 de acuerdo con la invención también comprenden sales de bases habituales, tales como, a modo de ejemplo y preferentemente, sales de metal alcalino (por ejemplo, sales de sodio y potasio), sales de metal alcalinotérreo (por ejemplo, sales de calcio y magnesio) y sales de amonio, derivadas de amoniaco o aminas orgánicas con 1 a 16 átomos de C, tales como, a modo de ejemplo, y preferentemente, etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, diciclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibenzilamina, N-metilmorfolina, arginina, lisina, etilendiamina, N-metilpiperidina y colina.

45

Se denominan solvatos en el marco de la invención las formas de los compuestos de acuerdo con la invención que forman un complejo en el estado sólido o líquido mediante coordinación con moléculas de disolvente, los hidratos son una forma especial de los solvatos en los que la coordinación se realiza con agua.

50

En el marco de la presente invención, los sustituyentes, a menos que se especifique de otro modo, tienen el siguiente significado:

5 Alquilo per se y "alc" y "alquil" en alcoxi, alquilamino, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilsulfonilo, alquilsulfonilamino y alquilaminosulfonilo representan un resto alquilo lineal o ramificado con 1 a 6, preferentemente 1 a 4 átomos de carbono, a modo de ejemplo y preferentemente, metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo y *n*-hexilo.

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

10 Alquilamino representa un resto alquilamino con uno o dos sustituyentes alquilo (seleccionados independientemente unos de otros), 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. Alquil-C₁-C₄-amino 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.

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

Alcoxicarbonilo representa, a modo de ejemplo y preferentemente, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *n*-propoxicarbonilo, *iso*-propoxicarbonilo, *n*-butoxicarbonilo y *terc*-butoxicarbonilo.

20 Alquilaminocarbonilo representa un resto alquilaminocarbonilo con uno o dos sustituyentes alquilo (seleccionados independientemente unos de otros), 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. Alquil-C₁-C₄-aminocarbonilo representa, por ejemplo, un resto monoalquilaminocarbonilo con 1 a 4 átomos de carbono o un resto dialquilamino-carbonilo con, respectivamente, 1 a 4 átomos de carbono por sustituyente alquilo.

Alquilcarbonilamino representa, a modo de ejemplo y preferentemente, metilcarbonilamino, etil-carbonilamino, *n*-propil-carbonilamino, *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 sustituyentes alquilo (seleccionados independientemente unos de otros), 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. Alquil-C₁-C₄-aminosulfonilo representa, por ejemplo, un resto monoalquilaminosulfonilo con 1 a 4 átomos de carbono o un resto dialquilamino-sulfonilo con, respectivamente, 1 a 4 átomos de carbono por sustituyente alquilo.

Alquilsulfonilamino representa, a modo de ejemplo y preferentemente, metilsulfonilamino, etil-sulfonilamino, *n*-propilsulfonilamino, *iso*-propilsulfonilamino, *n*-butilsulfonilamino y *terc*-butilsulfonilamino.

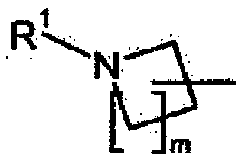
40 Cicloalquilo representa un grupo cicloalquilo monocíclico con, por norma general, 3 a 6 átomos de carbono, a modo de ejemplo y preferentemente para cicloalquilo se mencionan ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Halógeno representa flúor, cloro, bromo y yodo, preferentemente flúor y cloro.

45 En las fórmulas del grupo que puede representar A, el punto final de la línea, al lado de la cual se encuentra respectivamente una #₁, #₂ o #₃, no representa un átomo de carbono o un grupo CH₂, sino que es parte del enlace al átomo al que está unido A.

En las fórmulas del grupo que puede representar R¹³, el punto final de la línea, al lado de la cual se encuentra respectivamente una *, no representa un átomo de carbono o un grupo CH₂, sino que es parte del enlace al átomo al que está unido el R¹³.

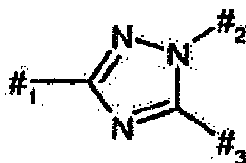
El heterociclo de la Fórmula



puede estar unido a través de una posición discrecional del heterociclo a A y no está fijado a las dos posiciones que se encuentran en proximidad directa al enlace dibujado.

5 Se prefieren compuestos de Fórmula (I) en la que

A representa un grupo de fórmula



significando #₁ el punto de enlace al heterociclo sustituido con R¹,
significando #₂ el punto de enlace al átomo de carbono al que está unido R¹³,
significando #₃ el punto de enlace al átomo de carbono al que está unido R⁴,

m representa el número 1, 2 o 3,

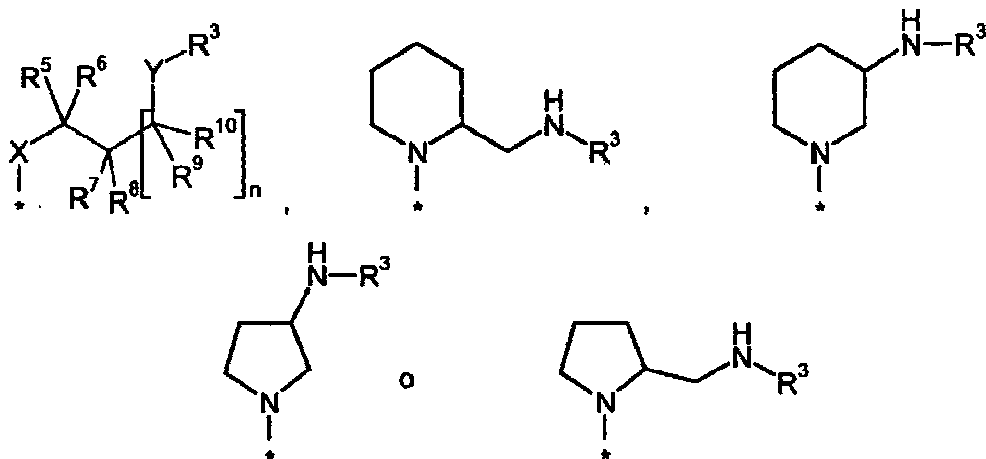
R¹ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquil-C₃-C₆-metilo o hidroxicarbonilmetilo,

R² representa fenilo,
pudiendo estar fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes,
independientemente unos de otros, del grupo compuesto por hidroxilo, halógeno, ciano, trifluorometilo,
trifluorometoxi, aminocarbonilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alcoxi-C₁-C₄-metilo, alquil-C₁-C₄-aminometilo,
alquil-C₁-C₄-carbonilo, alcoxi-C₁-C₄-carbonilo, alquil-C₁-C₄-aminocarbonilo, alquil-C₁-C₄-carbonilamino, alquil-
C₁-C₄-sulfonilo, alquil-C₁-C₄-sulfonilamino, alquil-C₁-C₄-aminosulfonilo, fenilo, pirrolidinilo, piperidinilo,
morfolinilo, piperazinilo, pirrolidinilmetilo, piperidinilmetilo, morfolinilmetilo y piperazinilmetilo,

en la que fenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, pirrolidinilmetilo, piperidinilmetilo,
morfolinilmetilo y piperazinilmetilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los
sustituyentes, independientemente unos de otros, del grupo compuesto por halógeno, ciano, trifluorometilo,
trifluorometoxi y alquilo C₁-C₄,

R⁴ representa hidrógeno, cloro o flúor,

R¹³ representa un grupo de fórmula



significando * el punto de enlace al heterociclo,

representando n el número 0 o 1,
representando X NR¹¹ u O,
representando R¹¹ hidrógeno o metilo,

Y representa NR¹²,
representando R¹² hidrógeno o metilo,

R³ representa 2-piridilo, pirimid-2-ilo, 2-aminopirimid-4-ilo, 2-ciclopropilaminopirimid-4-ilo, 2-metilaminopirimid-4-ilo, 2-etilaminopirimid-4-ilo, 1,3-tiazol-2-ilo, 1,3-tiazol-4-ilo o 1,3-tiazol-5-ilo, estando sustituidos 2-piridilo, pirimid-2-ilo, 2-aminopirimid-4-ilo, 1,3-tiazol-2-ilo, 1,3-tiazol-4-ilo y 1,3-tiazol-5-ilo con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes, independientemente unos de otros, del grupo compuesto por halógeno, ciano, nitro, amino, trifluorometilo, trifluorometoxi, aminocarbonilo, trifluorometilcarbonilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquil-C₁-C₄-amino, alquil-C₁-C₄-carbonilo, alcoxi-C₁-C₄-carbonilo, alquil-C₁-C₄-aminocarbonilo y cicloalquil-C₃-C₆-carbonilo,

en la que alquilo, alcoxi, alquilamino, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, alquilaminocarbonilo y cicloalquilcarbonilo pueden estar sustituidos con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo compuesto por halógeno, ciano, hidroxilo, amino, trifluorometilo y cicloalquilo C₃-C₆.

R⁵ representa hidrógeno o metilo,

R⁶ representa hidrógeno o metilo,

R⁷ representa hidrógeno o metilo,

R⁸ representa hidrógeno o metilo,

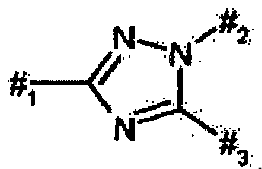
R⁹ representa hidrógeno o metilo,

R¹⁰ representa hidrógeno o metilo,

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

También se prefieren compuestos de Fórmula (I) en la que

A representa un grupo de Fórmula



significando #₁ el punto de enlace al heterociclo sustituido con R¹,
significando #₂ el punto de enlace al átomo de carbono al que está unido R¹³,
significando #₃ el punto de enlace al átomo de carbono al que está unido R⁴,

m representa el número 1, 2 o 3,

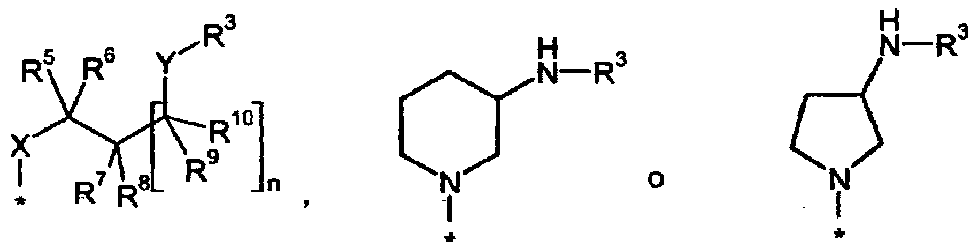
R¹ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquil-C₃-C₆-metilo o hidroxycarbonilmetilo,

R² representa fenilo,
pudiendo estar fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes, independientemente unos de otros, del grupo compuesto por hidroxilo, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, aminocarbonilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alcoxi-C₁-C₄-metilo, alquil-C₁-C₄-aminometilo, alquil-C₁-C₄-carbonilo, alcoxi-C₁-C₄-carbonilo, alquil-C₁-C₄-aminocarbonilo, alquil-C₁-C₄-carbonilamino, alquil-C₁-C₄-sulfonilo, alquil-C₁-C₄-sulfonilamino, alquil-C₁-C₄-aminosulfonilo, fenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, pirrolidinilmetilo, piperidinilmetilo, morfolinilmetilo y piperazinilmetilo,

en la que fenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, pirrolidinilmetilo, piperidinilmetilo, morfolinilmetilo y piperazinilmetilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes, independientemente unos de otros, del grupo compuesto por halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi y alquilo C₁-C₄,

R⁴ representa hidrógeno o cloro,

R¹³ representa un grupo de fórmula



significando * el punto de enlace al heterociclo,
representando n el número 0,
representando X NR¹¹,
representando R¹¹ hidrógeno o metilo,

Y representa NR¹²,
representando R¹² hidrógeno o metilo,

R³ representa 2-piridilo, pirimid-2-ilo, 2-aminopirimid-4-ilo, 2-ciclopropilaminopirimid-4-ilo, 2-metilaminopirimid-4-ilo, 2-etilaminopirimid-4-ilo, 1,3-tiazol-2-ilo, 1,3-tiazol-4-ilo o 1,3-tiazol-5-ilo,
estando sustituidos 2-piridilo, pirimid-2-ilo, 2-aminopirimid-4-ilo, 1,3-tiazol-2-ilo, 1,3-tiazol-4-ilo y 1,3-tiazol-5-ilo con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes, independientemente unos de otros, del grupo compuesto por halógeno, ciano, nitro, amino, trifluorometilo, trifluorometoxi, aminocarbonilo, trifluorometilcarbonilo, alquil-C₁-C₄-amino, alquil-C₁-C₄-carbonilo, alcoxi-C₁-C₄-carbonilo, alquil-C₁-C₄-aminocarbonilo y cicloalquil-C₃-C₆-carbonilo,

en la que alquilamino, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo y cicloalquilcarbonilo pueden estar sustituidos con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo compuesto por halógeno, ciano, hidroxilo, amino, trifluorometilo y cicloalquilo C₃-C₆.

R⁵ representa hidrógeno o metilo,

R⁶ representa hidrógeno,

R⁷ representa hidrógeno o metilo,

R⁸ representa hidrógeno,

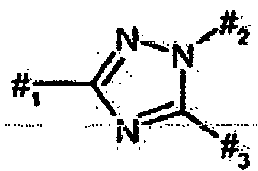
R⁹ representa hidrógeno,

R¹⁰ representa hidrógeno,

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

También se prefieren compuestos de Fórmula (I) en la que

A representa un grupo de fórmula



significando #₁ el punto de enlace al heterociclo sustituido con R¹,
significando #₂ el punto de enlace al átomo de carbono al que está unido R¹³,
significando #₃ el punto de enlace al átomo de carbono al que está unido R⁴,

m representa el número 1, 2 o 3,

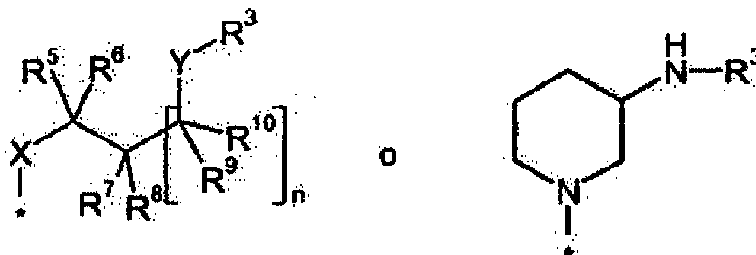
R¹ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquil-C₃-C₆-metilo o hidroxycarbonilmetilo,

R² representa fenilo,

pudiendo estar fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes, independientemente unos de otros, del grupo compuesto por cloro, flúor, trifluorometilo, trifluorometoxi y metilo,

R⁴ representa hidrógeno,

R¹³ representa un grupo de fórmula



5

significando * el punto de enlace al heterociclo,

representando n el número 0,

representando X NR¹¹,

representando R¹¹ hidrógeno,

representando Y NR¹²,

representando R¹² hidrógeno,

representando R³ 2-piridilo o 1,3-tiazol-2-ilo,

estando sustituidos 2-piridilo y 1,3-tiazol-2-ilo con 1 a 2 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes, independientemente unos de otros, del grupo compuesto por ciano, nitro, amino, trifluorometilcarbonilo,

etilcarbonilo y metilcarbonilo,

representando R⁵ hidrógeno o metilo,

representando R⁶ hidrógeno,

representando R⁷ hidrógeno o metilo,

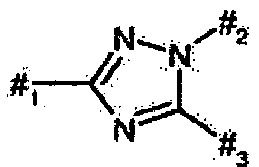
representando R⁸ hidrógeno,

representando R⁹ hidrógeno,

representando R¹⁰ hidrógeno, y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

También se prefieren compuestos de Fórmula (I) en la que

A representa un grupo de fórmula



significando #₁ el punto de enlace al heterociclo sustituido con R¹,

significando #₂ el punto de enlace al átomo de carbono al que está unido R¹³,

significando #₃ el punto de enlace al átomo de carbono al que está unido R⁴,

m representa el número 1, 2 o 3,

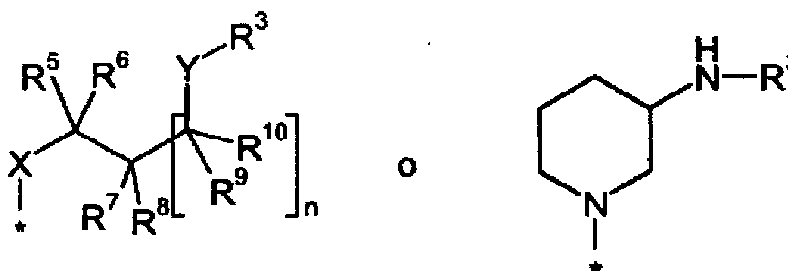
R¹ representa alquilo C₁-C₄, ciclopropilo, ciclopropilmetilo o hidroxicarbonilmetilo,

R² representa fenilo,

pudiendo estar fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes, independientemente unos de otros, del grupo compuesto por cloro, flúor, trifluorometilo, trifluorometoxi y metilo,

R⁴ representa hidrógeno,

R¹³ representa un grupo de fórmula



significando * el punto de enlace al heterociclo,

representando n el número 0,

representando X_{NR}^{11} ,

representando R¹¹ hidrógeno,

representando Y NR¹²,

representando R¹² hidrógeno,

representando R³ 2-piridilo o 1,3-tiazol-2-ilo,

estando sustituidos 2-piridilo y 1,3-tiazol-2-ilo con 1 a 2 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes, independientemente unos de otros, del grupo compuesto por ciano, nitro, amino, trifluorometilcarbonilo.

etilcarbonilo y metilcarbonilo.

representando R⁵ hidrógeno o metilo.

representando R^6 hidrógeno.

representando R⁷ hidrógeno o metilo,

representando R⁸ hidrógeno.

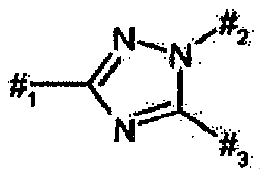
representando R⁹ hidrógeno.

representando R¹⁰ hidrógeno,

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

También se prefieren compuestos de Fórmula (I) en la que

A representa un grupo de fórmula



significando #₁ el punto de enlace al heterociclo sustituido con R¹,

significando #₂ el punto de enlace al átomo de carbono al que está unido R¹³.

significando #₃ el punto de enlace al átomo de carbono al que está unido R⁴.

m representa el número 1, 2 o 3.

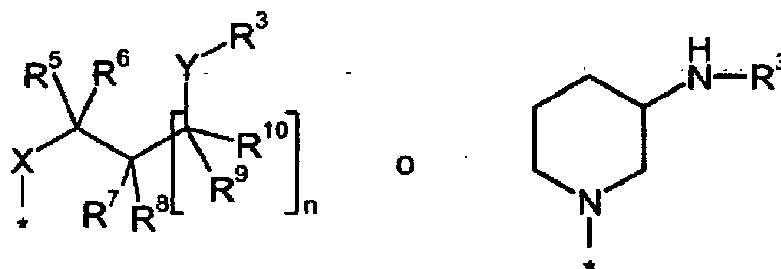
R¹ representa alquilo C₁-C₄, ciclopropilo, ciclopropilmetilo o hidroxicarbonilmetilo,

R^2 representa fenilo.

pudiendo estar fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes, independientemente unos de otros, del grupo compuesto por cloro, flúor, trifluorometilo y metilo.

R⁴ representa hidrógeno,

R¹³ representa un grupo de fórmula



significando * el punto de enlace al heterociclo,
representando n el número 0,

representando X NR¹¹,

representando R¹¹ hidrógeno,

representando Y NR¹²,

representando R¹² hidrógeno,

representando R³ 2-piridilo,

estando sustituido 2-piridilo con 1 a 2 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes, independientemente unos de otros, del grupo compuesto por ciano, nitro, amino, trifluorometilcarbonilo, etilcarbonilo y metilcarbonilo,

representando R⁵ hidrógeno,

representando R⁶ hidrógeno,

representando R⁷ hidrógeno,

representando R⁸ hidrógeno,

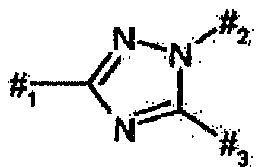
representando R⁹ hidrógeno,

representando R¹⁰ hidrógeno,

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

También se prefieren compuestos de Fórmula (I) en la que

A representa un grupo de fórmula



significando #₁ el punto de enlace al heterociclo sustituido con R¹,

significando #₂ el punto de enlace al átomo de carbono al que está unido R¹³,

significando #₃ el punto de enlace al átomo de carbono al que está unido R⁴,

m representa el número 1, 2 o 3,

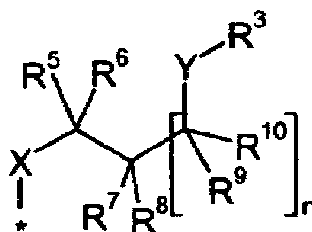
R¹ representa alquilo C₁-C₄, ciclopropilo, ciclopropilmetilo o hidroxicarbonilmetilo,

R² representa fenilo,

pudiendo estar fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes, independientemente unos de otros, del grupo compuesto por cloro, flúor, trifluorometilo y metilo,

R⁴ representa hidrógeno,

R¹³ representa un grupo de fórmula



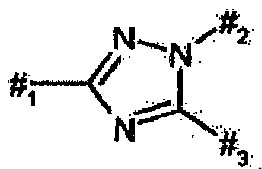
significando * el punto de enlace al heterociclo,
representando n el número 0,

representando X NR¹¹,
 representando R¹¹ hidrógeno,
 representando Y NR¹²,
 representando R¹² hidrógeno,
 representando R³ 2-piridilo,
 estando sustituido 2-piridilo con 1 a 2 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes, independientemente
 unos de otros, del grupo compuesto por ciano, nitro, amino, trifluorometilcarbonilo, etilcarbonilo y
 metilcarbonilo,
 representando R⁵ hidrógeno,
 representando R⁶ hidrógeno,
 representando R⁷ hidrógeno,
 representando R⁸ hidrógeno,
 representando R⁹ hidrógeno,
 representando R¹⁰ hidrógeno,

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

También se prefieren compuestos de Fórmula (I) en la que

A representa un grupo de fórmula



significando #₁ el punto de enlace al heterociclo sustituido con R¹,
 significando #₂ el punto de enlace al átomo de carbono al que está unido R¹³,
 significando #₃ el punto de enlace al átomo de carbono al que está unido R⁴,

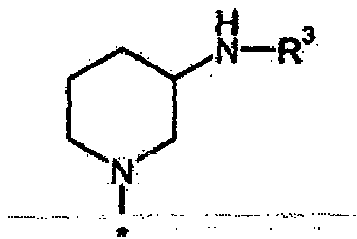
m representa el número 1, 2 o 3,

R¹ representa alquilo C₁-C₄, ciclopropilo, ciclopropilmetilo o hidroxicarbonilmetilo,

R² representa fenilo,
 pudiendo estar fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes,
 independientemente unos de otros, del grupo compuesto por cloro, flúor, trifluorometilo y metilo,

R⁴ representa hidrógeno,

R¹³ representa un grupo de fórmula

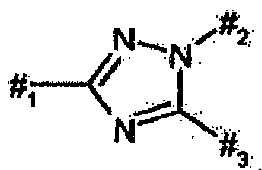


significando * el punto de enlace al heterociclo,
 representando R³ 2-piridilo,
 estando 2-piridilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes, independientemente
 unos de otros, del grupo compuesto por ciano, nitro, amino, trifluorometilcarbonilo, etilcarbonilo y
 metilcarbonilo,

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

También se prefieren compuestos de Fórmula (I) en la que

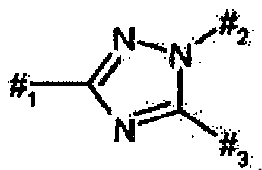
A representa un grupo de fórmula



significando #₁ el punto de enlace al heterociclo sustituido con R¹,
significando #₂ el punto de enlace al átomo de carbono al que está unido R¹³,
significando #₃ el punto de enlace al átomo de carbono al que está unido R⁴.

5 También se prefieren compuestos de Fórmula (I) en la que

A representa un grupo de fórmula

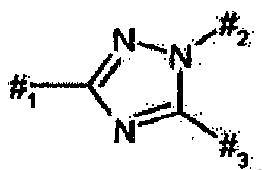


significando #₁ el punto de enlace al heterociclo sustituido con R¹,
significando #₂ el punto de enlace al átomo de carbono al que está unido R¹³,
significando #₃ el punto de enlace al átomo de carbono al que está unido R⁴.

10

También se prefieren compuestos de Fórmula (I) en la que

A representa un grupo de fórmula



significando #₁ el punto de enlace al heterociclo sustituido con R¹,
significando #₂ el punto de enlace al átomo de carbono al que está unido R¹³,
significando #₃ el punto de enlace al átomo de carbono al que está unido R⁴.

15

También se prefieren compuestos de Fórmula (I) en la que m representa el número 1, 2 o 3.

También se prefieren compuestos de Fórmula (I) en la que R¹ representa alquilo C₁-C₄, ciclopropilo, ciclopropilmetilo o hidroxycarbonilmetilo.

20 También se prefieren compuestos de Fórmula (I) en la que R¹ representa alquilo C₁-C₄, ciclopropilo o ciclopropilmetilo.

También se prefieren compuestos de Fórmula (I) en la que

R² representa fenilo,
pudiendo estar fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes,
independientemente unos de otros, del grupo compuesto por cloro, flúor, trifluorometilo y metilo.

25

También se prefieren compuestos de Fórmula (I) en la que R⁴ representa hidrógeno.

También se prefieren compuestos de Fórmula (I) en la que n representa el número 0.

También se prefieren compuestos de Fórmula (I) en la que X representa NR¹¹, representando R¹¹ hidrógeno.

También se prefieren compuestos de Fórmula (I) en la que Y representa NR¹², representando R¹² hidrógeno.

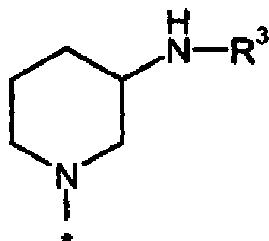
30 También se prefieren compuestos de Fórmula (I) en la que

R³ representa 2-piridilo,
estando 2-piridilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes, independientemente
unos de otros, del grupo compuesto por ciano, nitro, amino, trifluorometilcarbonilo, etilcarbonilo y
metilcarbonilo,

También se prefieren compuestos de Fórmula (I) en la que R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} representan hidrógeno.

También se prefieren compuestos de Fórmula (I) en la que

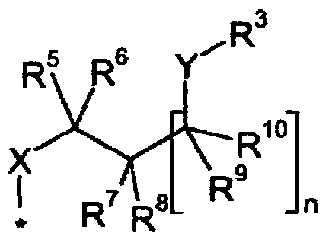
R^{13} representa un grupo de fórmula



5 significando * el punto de enlace al heterociclo, representando R^3 2-piridilo, estando 2-piridilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes, independientemente unos de otros, del grupo compuesto por ciano, nitro, amino, trifluorometilcarbonilo, etilcarbonilo y metilcarbonilo,

10 También se prefieren compuestos de Fórmula (I) en la que

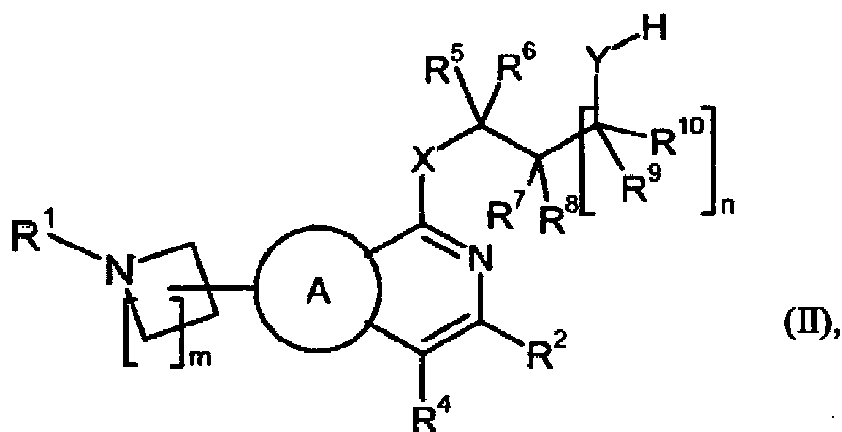
R^{13} representa un grupo de fórmula



15 significando * el punto de enlace al heterociclo, representando n el número 0, representando X NR^{11} , representando R^{11} hidrógeno, representando Y NR^{12} , representando R^{12} hidrógeno, representando R^3 representa 2-piridilo, estando sustituido 2-piridilo con 1 a 2 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes, independientemente unos de otros, del grupo compuesto por ciano, nitro, amino, trifluorometilcarbonilo, etilcarbonilo y metilcarbonilo, representando R^5 hidrógeno, representando R^6 hidrógeno, representando R^7 hidrógeno, representando R^8 hidrógeno, representando R^9 hidrógeno, representando R^{10} hidrógeno.

Es objeto de la invención, además, un procedimiento para la preparación de los compuestos de Fórmula (I) o sus sales, sus solvatos o los solvatos de sus sales, haciéndose reaccionar

30 [A] los compuestos de fórmula



en la que

A, m, X, Y, R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ tienen el significado que se ha indicado anteriormente, con compuestos de fórmula



en la que

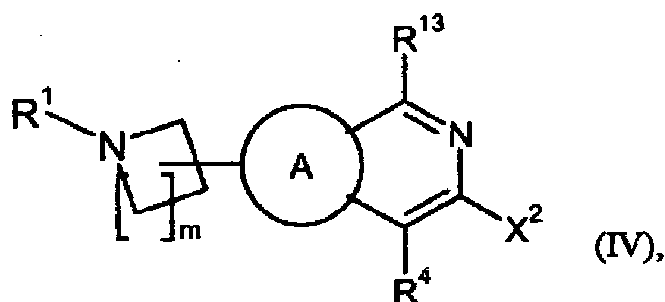
R³ tiene el significado que se ha indicado anteriormente y

X¹ representa halógeno, preferentemente cloro o flúor

o

haciéndose reaccionar

[B] los compuestos de fórmula



en la que

A, m, R¹, R⁴ y R¹³ tienen el significado que se ha indicado anteriormente y

X² representa yodo, bromo, cloro o trifluorometanosulfonilo, preferentemente yodo o bromo, con compuestos de fórmula



en la que

R² tiene el significado que se ha indicado anteriormente y

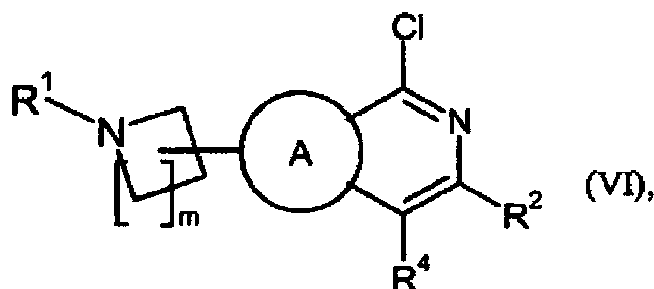
Q representa -B(OH)₂, un éster de ácido borónico, preferentemente éster de pinacol de ácido borónico, o -BF₃K⁺

en condiciones de acoplamiento de Suzuki,

o

haciéndose reaccionar

[C] los compuestos de fórmula



en la que
A, m, R¹, R² y R⁴ tienen el significado que se ha indicado anteriormente
con compuestos de fórmula

5 H-R¹³ (IX)

en la que R^{13} tiene el significado que se ha indicado anteriormente.

En general, la reacción según el procedimiento [A] se realiza en disolventes inertes, eventualmente en presencia de una base, eventualmente en un microondas, con preferencia en un intervalo de temperaturas de 50 °C a 200 °C a 10 desde presión normal hasta 3000 kPa (3 bar).

Las bases son, por ejemplo, carbonatos de metal alcalino, tales como, por ejemplo, carbonato de sodio, potasio o cesio, o bases orgánicas, tales como trialkilaminas, por ejemplo, trietilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metil-piperidina, 4-dimetilaminopiridina o diisopropiletilamina u otras bases, tales como, por ejemplo, hidruro sódico o *tert*-butilato de potasio, se prefiere diisopropiletilamina o hidruro sódico.

15 Son disolventes inertes, por ejemplo, hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno o triclorometano, alcoholes tales como metanol, etanol, *n*-propanol o isopropanol o éteres tales como dioxano o tetrahidrofurano u otros disolventes tales como, por ejemplo, dimetilsulfóxido, dimetilformamida o *N*-metilpirrolidona o mezclas de estos disolventes, se prefiere isopropanol o dimetilsulfóxido.

20 Generalmente, la reacción según el procedimiento [B] se realiza en disolventes inertes en presencia de un catalizador, eventualmente en presencia de un reactivo adicional, eventualmente en un microondas, con preferencia en un intervalo de temperaturas desde temperatura ambiente hasta 150 °C a desde presión normal hasta 300 kPa (3 bar).

25 Son catalizadores, por ejemplo, los catalizadores de paladio habituales para condiciones de reacción de Suzuki, se prefieren catalizadores tales como, por ejemplo, diclorobis(trifenilfosfin)-paladio, tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0), acetato de paladio(II)/trisciclohexilfosfina, cloruro de bis-(difenilfosfanferrocenil)-paladio-(II), dímero de 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-iliden(1,4-naftoquinon)paladio, alil(cloro)(1,3-dimesitil-1,3-dihidro-2*H*-imidazol-2-iliden)paladio o acetato de paladio(II)/diciclohexil-(2',4',6'-triisopropil-bifenil-2-il)-fosfina. Como fuente de paladio se puede emplear también tris(dibenzilidenacetona)dipaladio.

30 Son reactivos adicionales, por ejemplo, acetato de potasio, carbonato de cesio, potasio o sodio, *terc*-butilato de potasio, fluoruro de cesio o fosfato de potasio, se prefieren reactivos adicionales tales como, por ejemplo, acetato de potasio y/o solución acuosa de carbonato sódico.

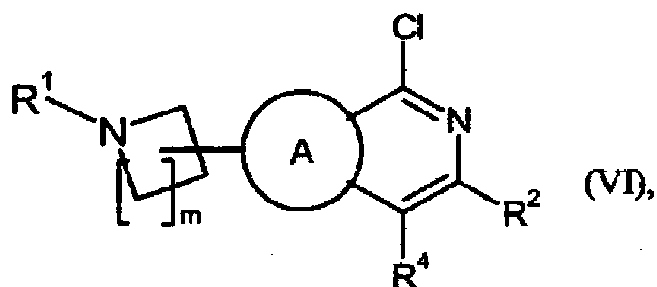
35 Son disolventes inertes, por ejemplo, éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano o 1,2-dimetoxietano, hidrocarburos tales como benceno, xileno o tolueno o amidas de ácido carboxílico, tales como dimetilformamida o dimetilacetamida, alquilsulfóxidos tales como dimetilsulfóxido o *N*-metilpirrolidona o acetonitrilo, o mezclas de los disolventes con alcoholes, tales como metanol o etanol y/o agua, se prefiere dioxano o acetonitrilo o una mezcla de uno de estos disolventes con agua.

La reacción según el procedimiento [C] se realiza de acuerdo con las condiciones de reacción indicadas en el procedimiento [A].

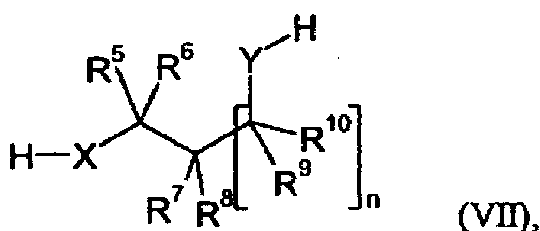
Los compuestos de Fórmulas (III), (V) y (IX) son conocidos o se pueden sintetizar según procedimientos conocidos a partir de los correspondientes compuestos de partida.

Los compuestos de Fórmula (VI) son conocidos, se pueden sintetizar de acuerdo con procedimientos conocidos a partir de los correspondientes compuestos de partida o se pueden preparar de forma análoga al procedimiento descrito en la parte de los ejemplos (Ejemplo 30A a 55A).

Los compuestos de Fórmula (II) son conocidos o se pueden preparar al hacerse reaccionar compuestos de fórmula



en la que
A, m, R¹, R² y R⁴ tienen el significado que se ha indicado anteriormente,
con compuestos de fórmula



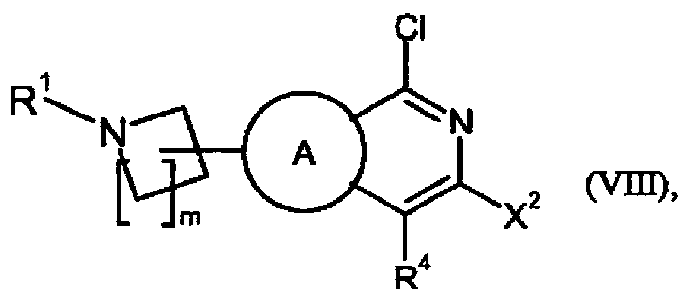
en la que
n, X, Y, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ tienen el significado que se ha indicado anteriormente.

La reacción se realiza según las condiciones de reacción indicadas en el procedimiento [A].

- 10 El resto Y durante la reacción eventualmente está protegido con un grupo protector conocido por el experto, que se escinde después de la reacción según procedimientos convencionales.

Los compuestos de Fórmula (VII) son conocidos o se pueden sintetizar según procedimientos conocidos a partir de los correspondientes compuestos de partida.

Los compuestos de Fórmula (IV) son conocidos o se pueden preparar al hacerse reaccionar compuestos de fórmula



en la que
A, m, R¹, R⁴ y X² tienen el significado que se ha indicado anteriormente,
con compuestos de fórmula



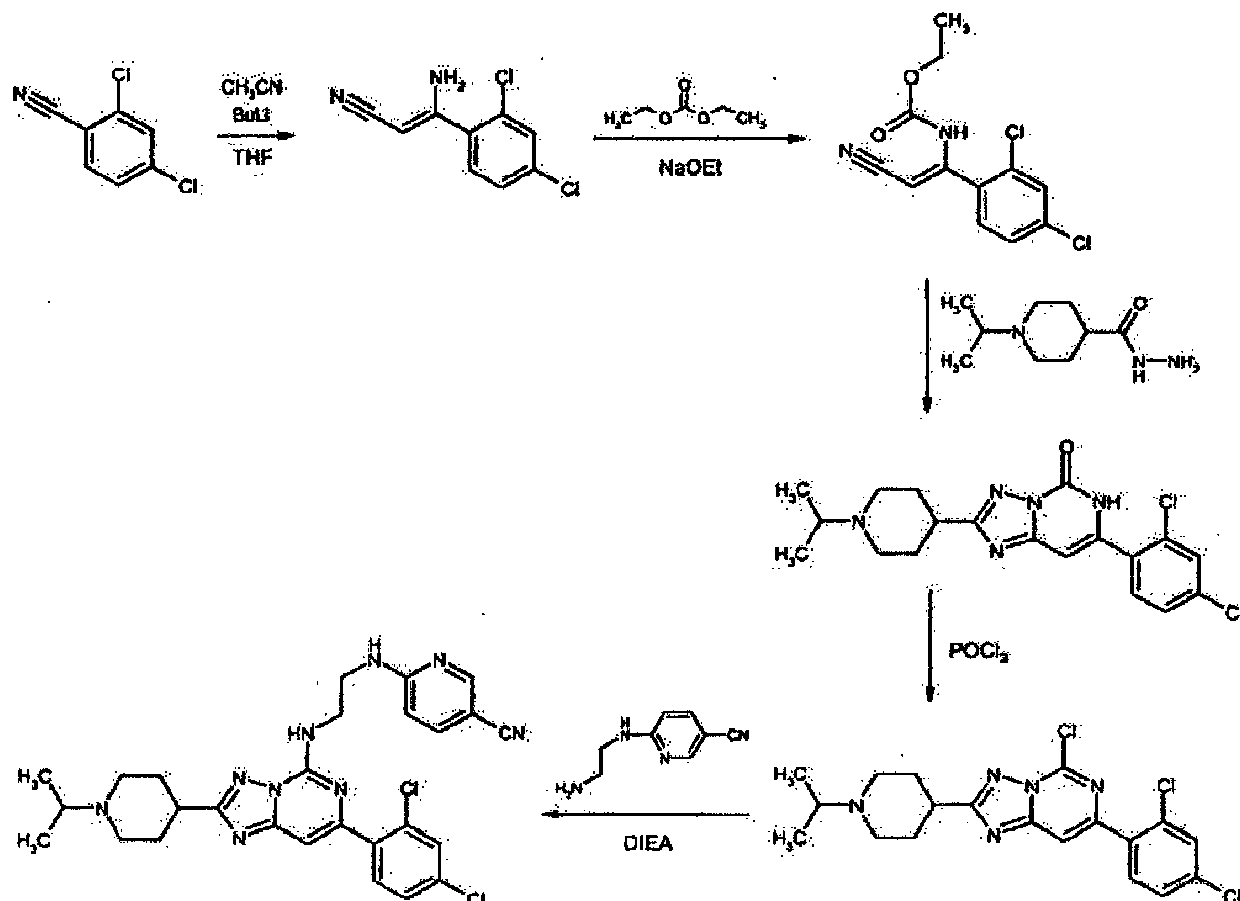
en la que
R¹³ tiene el significado que se ha indicado anteriormente.

La reacción se realiza según las condiciones de reacción indicadas en el procedimiento [A].

Los compuestos de Fórmula (VIII) son conocidos, se pueden sintetizar según procedimientos conocidos a partir de los correspondientes compuestos de partida o se pueden preparar de forma análoga al procedimiento descrito en la parte de los ejemplos (Ejemplos 9A a 11A y Ejemplos 50A a 53A).

La preparación de los compuestos de partida y de los compuestos de Fórmula (I) se puede aclarar mediante el siguiente esquema de síntesis

Esquema 1



Los compuestos de acuerdo con la invención muestran un valioso espectro de acción farmacológico y farmacocinético no predecible.

- 5 Por tanto, son adecuados para el uso como medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades en seres humanos y animales.

Por tanto, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, tales como, por ejemplo, Alzheimer, Parkinson, esquizofrenia, degeneración, demencia, depresiones; agresión, isquemia cerebrovascular, alteraciones del sueño, corea de Huntington, enfermedades neurotraumáticas tales como, por ejemplo, ictus; diabetes mellitus de tipo 2 y enfermedades asociadas, tales como, por ejemplo, el síndrome metabólico u obesidad, diabetes mellitus de tipo 1, nefropatía diabética, neuropatía diabética, retinopatía diabética, glomerulonefritis, hipercalcemia, hiperglucemia, hiperlipidemia, mala absorción de glucosa-galactosa, disfunciones endocrinas generales tales como, por ejemplo, pancreatitis, enfermedades hematológicas, tales como, por ejemplo, neutropenia adquirida y congénita, neutropenia inducida por medicamentos, neutropenia inducida por parásitos, neutropenia inducida por quimioterapia, granulocitopenia, leucopenia adquirida y congénita, anemia adquirida y congénita, anemia hemolítica, anemia falciforme, trombocitopenia adquirida y congénita, alteraciones de la función leucocitaria, alteraciones de la coagulación sanguínea, reacción de injerto frente a huésped; cáncer, tal como, por ejemplo, carcinoma de mama, tumor de colon, tumores gastrointestinales, linfoma Hodgkin, linfoma no Hodgkin, sarcoma de Kaposi, tumor hepático, tumor de páncreas, tumor cutáneo, tumor de médula ósea, leucemias tales como, por ejemplo, leucemia linfática aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfática crónica, leucemia MLL, tumores de próstata, cáncer de pulmón, tumores renales; asma, obstrucción progresiva no completamente reversible de las vías respiratorias, inflamación pulmonar, insuficiencia pulmonar; enfermedades inflamatorias, tales como, por ejemplo, enfermedades autoinmunitarias tales como esclerosis múltiple, artritis reumatoide, infecciones por bacterias gram-negativas y gram-positivas, infecciones virales, infecciones fúngicas tales como, por ejemplo, por *Candida albicans*, infecciones por VIH y asociadas a VIH, hepatitis de los tipos A, B y C, infecciones parasitarias; malaria; alopecia; hipomotilidad de espermatozoides; cicatrización; glaucoma; osteoporosis, enfermedades de la médula ósea, enfermedades óseas y articulares; enfermedades del sistema cardiovascular tales como, por ejemplo, defectos

cardiacos, insuficiencia cardíaca, fibrosis cardíaca, alteraciones del ritmo cardíaco, infarto de miocardio, cardiotoxicidad inducida por medicamentos o sustancias, aterosclerosis, hipertensión sanguínea; septicemia; enfermedades inflamatorias; pénfigo vulgar.

- 5 Los compuestos de acuerdo con la invención son particularmente adecuados para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas tales como, por ejemplo, Alzheimer y esquizofrenia, diabetes mellitus de tipo 2 y enfermedades asociadas, de cáncer, de leucopenias y/o de neutropenias.

Los compuestos de acuerdo con la invención son particularmente adecuados para la profilaxis y/o el tratamiento de leucopenias y/o neutropenias.

- 10 Además, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden emplear también para la multiplicación *ex vivo* eficaz de células madre hematopoyéticas adultas de la médula ósea y/o de sangre periférica y/o para la multiplicación *ex vivo* de células madre embrionarias de sangre de cordón umbilical.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar también para la multiplicación *ex vivo* de células madre embrionarias y/o adultas así como para la diferenciación *ex vivo* de células madre embrionarias y/o adultas.

- 15 Estas células expandidas de este modo se pueden usar entonces para el acortamiento de las citopenias inducidas por terapias mieloablativas o en el marco de procedimientos terapéuticos de trasplante o en enfermedades sistémicas hematológicas, tales como, por ejemplo, leucemias, o con células modificadas mediante ingeniería genética después de la expansión para terapias génicas.

- 20 Otro objeto de la presente invención son los compuestos de acuerdo con la invención para el uso en un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, en particular, de las enfermedades que se han mencionado anteriormente.

Otro objetivo de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, en particular, de las enfermedades que se han mencionado anteriormente.

- 25 Otro objeto de la presente invención son medicamentos que contienen un compuesto de acuerdo con la invención y uno o varios principios activos adicionales, en particular para el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades que se han mencionado anteriormente. Como principios activos de combinación adecuados se mencionan, a modo de ejemplo y preferentemente:

- 30 Una combinación de los compuestos de acuerdo con la invención con agentes quimioterapéuticos usados en la clínica puede conducir, en diferentes enfermedades tumorales, a un éxito del tratamiento significativamente mejorado. En el caso de los agentes quimioterapéuticos se trata de sustancias que inhiben la velocidad de división de células tumorales y/o evitan la neovascularización de tumores sólidos. A esto pertenecen, entre otras, sustancias del grupo de los taxanos, tales como, por ejemplo, paclitaxel o docetaxel, sustancias que inhiben la mitosis de células tumorales, tales como, por ejemplo, vinblastina, vincristina, vindesina o vinorelbina. Sustancias de la clase de los derivados de platino, tales como, por ejemplo, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, nedaplatino o lobaplatino.
- 35 Además, a los agentes quimioterapéuticos pertenecen sustancias de la clase de los agentes alquilantes, tales como, por ejemplo, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalan, clorambucilo, pipobroman, trietilen-melamina, busulfan, carmustina, lomustina, estreptozina, dacarbazina o temozolomida. A los agentes quimioterapéuticos pertenecen también anti-metabolitos, tales como, por ejemplo, antagonistas de ácido fólico, análogos de pirimidina, análogos de purina o inhibidores de adenosina-desaminasa. A esta clase de sustancias pertenecen, entre otros, metotrexato, 5-fluorouracilo, floxuridina, citarabina, pentostatina y gemcitabina. Como agentes quimioterapéuticos se emplean también sustancias naturales o sus derivados, a los que pertenecen, entre otros, enzimas, anticuerpos antitumorales y lincocinas. A esto pertenecen, por ejemplo, bleomicina, dactinomomicina, daunorrubicina, doxorubicina, epirubicina, idarrubicina, ara-V, paclitaxel, mitramicina, mitomicina-C, L-asparaginasa, interferones (por ejemplo, IFN-alfa) y etopósido. Otros agentes quimioterapéuticos con efecto anti-proliferativo y/o antiangiogénico son sorafenib, sunitinib, bortezomib, inhibidor de DAST (BAY 73-4506), epotilona ZK, entre otros.
- 40
- 45

Otro objetivo de la presente invención es un procedimiento para la multiplicación *ex vivo* de células madre hematopoyéticas adultas de la médula ósea, de sangre periférica o de sangre de cordón umbilical que está caracterizado porque se añade una cantidad eficaz del compuesto de acuerdo con la invención.

- 50 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden tener un efecto sistémico y/o local. Con este fin se pueden administrar de manera adecuada, tal como, por ejemplo, por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntival, ótica o como implante o endoprotésis vascular.

Para estas vías de administración se pueden administrar los compuestos de acuerdo con la invención en formas de administración adecuadas.

- Para la administración oral son adecuadas formas de administración que ceden los compuestos de acuerdo con la invención de forma rápida y/o modificada, que funcionan según el estado de la técnica, que contienen los compuestos de acuerdo con la invención en forma cristalina y/o amorfizada y/o disuelta, tal como, por ejemplo, comprimidos (comprimidos no revestidos o revestidos, por ejemplo con revestimientos resistentes a jugos gástricos o que se disuelven de forma retardada o insolubles, que controlan la liberación del compuesto de acuerdo con la invención), comprimidos o películas/oblas que se descomponen rápidamente en la cavidad bucal, películas/líofilizados, cápsulas (por ejemplo, cápsulas de gelatina dura o blanda), grageas, gránulos, pellas, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.
- La administración parenteral puede tener lugar evitando una etapa de reabsorción (por ejemplo, intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbal) o intercalando una reabsorción (por ejemplo, intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Para la administración parenteral son adecuadas como formas de administración, entre otras, preparaciones para inyección e infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, líofilizados o polvos estériles.
- Se prefiere la administración oral.
- Para las demás vías de administración son adecuadas, por ejemplo, formas medicamentosas de inhalación (entre otros, inhaladores de polvo, nebulizadores), gotas, soluciones, pulverizadores nasales; comprimidos a administrar por vía lingual, sublingual o bucal, películas/oblas o cápsulas, supositorios, preparaciones óticas u oculares, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas de agitación), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (tales como, por ejemplo, parches), leche, pastas, espumas, polvos de espolvoreo, implantes o endoprótesis vasculares.
- Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden convertir en las formas de administración indicadas. Esto puede ocurrir de forma en sí conocida mediante mezcla con coadyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados. A estos coadyuvantes pertenecen, entre otros, vehículos (por ejemplo, celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo, polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y dispersantes o humectantes (por ejemplo, dodecilsulfato sódico, polioxisorbitanooleato), aglutinantes (por ejemplo, polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo, albúmina), estabilizantes (por ejemplo, antioxidantes tales como, por ejemplo, ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo, pigmentos inorgánicos tales como, por ejemplo óxidos de hierro) y correctores de sabor y/u olor.
- Otro objeto de la presente invención son medicamentos que contienen al menos un compuesto de acuerdo con la invención, preferentemente junto con uno o varios coadyuvantes inertes no tóxicos, farmacéuticamente adecuados, así como su uso para los fines que se han mencionado anteriormente.
- En general ha resultado ventajoso administrar en la administración parenteral cantidades de aproximadamente 5 a 1500 mg cada 24 horas para conseguir resultados eficaces. En caso de administración oral, la cantidad es de aproximadamente 5 a 2000 mg cada 24 horas.
- A pesar de esto, eventualmente puede ser necesario apartarse de las cantidades mencionadas y, de hecho, dependiendo del peso corporal, de la vía de la administración, del comportamiento individual frente al principio activo, del tipo de la preparación y del momento o el intervalo en el que se realiza la administración.
- Las indicaciones de porcentaje en los siguientes ensayos y ejemplos, a menos que se indique de otro modo, son porcentajes en peso; las partes son partes en peso. Las proporciones de disolvente, proporciones de dilución e indicaciones de concentración de soluciones líquido/líquido se refieren, respectivamente, al volumen. La indicación "p/v" se refiere a "peso/volumen" (weight/volumen). De este modo, por ejemplo "10 % p/v" significa: 100 ml de solución o suspensión contienen 10 g de sustancia.

A) Ejemplos

Abreviaturas:

abs	absoluto
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
CDCl ₃	deuterocloroformo
CO ₂	dióxido de carbono
d	día
DIEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMAP	4- <i>N,N</i> -dimetilaminopiridina
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
d. t.	del valor teórico
EDC	<i>N</i> -(3-Dimetilaminopropil)- <i>N</i> -etilcarbodiimida x HCl
equiv.	equivalente
IEN	ionización por electronebulización (en EM)

sat.	saturado
h	hora
HOBt	1-hidroxí-1 <i>H</i> -benzotriazol x H ₂ O
HPLC	cromatografía líquida de alta presión, alto rendimiento
conc.	concentrado
EM-CL	espectrometría de masas acoplada a cromatografía líquida
min.	minutos
EM	espectrometría de masas
PM	peso molecular [g/mol]
RMN	espectroscopía de resonancia nuclear
PyBOP	hexafluorofosfato de 1-benzotriazoliloxi-tripirrolidinofosfonio
R _f	índice de retención (en CF)
RP-HPLC	HPLC de fase inversa
TA	temperatura ambiente
R _t	tiempo de retención (en HPLC)
TBTU	fluoroborato de (benzotriazol-1-iloxi)bisdimetilaminometil
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano

Procedimientos de EM-CL:

- 5 **Procedimiento 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 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A $\rightarrow$ 0,1 min 90 % de A $\rightarrow$ 3,0 min 5 % de A $\rightarrow$ 4,0 min 5 % de A $\rightarrow$ 4,1 min 90 % de A; caudal: 2 ml/min; horno: 50 °C; detección UV: 208- 400 nm.
- 10 **Procedimiento 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 %/ 1; eluyente B: acetonitrilo + 500 μ l de ácido fórmico al 50 %/ 1; gradiente: 0,0 min 10 % de B $\rightarrow$ 7,0 min 95 % de B $\rightarrow$ 9,0 min 95 % de 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
- 15 **Procedimiento 3:** tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: HP 1100 Series; 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 % de A $\rightarrow$ 2,5 min 30 % de A $\rightarrow$ 3,0 min 5 % de A $\rightarrow$ 4,5 min 5 % de 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.
- 20 **Procedimiento 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 % de A $\rightarrow$ 0,2 min 100 % de A $\rightarrow$ 2,9 min 30 % de A $\rightarrow$ 3,1 min 10 % de A $\rightarrow$ 5,5 min 10 % de A; horno: 50 °C; caudal: 0,8 ml/min; detección UV: 210 nm.
- 25 **Procedimiento 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 % de A $\rightarrow$ 2 min 65 % de A $\rightarrow$ 4,5 min 5 % de A $\rightarrow$ 6 min 5 % de A; caudal: 2 ml/min; horno: 40 °C; detección UV: 210 nm.
- 30 **Procedimiento 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 % de A $\rightarrow$ 0,1 min 90 % de A $\rightarrow$ 3,0 min 5 % de A $\rightarrow$ 4,0 min 5 % de A $\rightarrow$ 4,01 min 90 % de A; caudal: 2 ml/min; horno: 50 °C; detección UV: 210 nm.
- 35 **Procedimiento 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 % de A $\rightarrow$ 2 min 65 % de A $\rightarrow$ 4,5 min 5 % de A $\rightarrow$ 6 min 5 % de A; caudal: 2 ml/min; horno: 40 °C; detección UV: 208-400 nm.
- Procedimiento 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 90 % de A $\rightarrow$ 0,1 min 90 % de A $\rightarrow$ 1,5 min 10 % de A $\rightarrow$ 2,2 min 10 % de A; horno: 50 °C; caudal: 0,33 ml/min; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 9: instrumento: Micromass Quattro Micro EM 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 % de A $\rightarrow$ 3,0 min 10 % de A $\rightarrow$ 4,0 min 10 % de A $\rightarrow$ 4,01 min 100 % de A $\rightarrow$ 5,00 min 100 % de 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.

Procedimientos de EM-CG:

Procedimiento 10: instrumento: Micromass GCT, GC6890; columna: Restek RTX-35, 15 m x 200 μ m x 0,33 μ m; caudal constante con helio: 0,88 ml/min; horno: 70 °C; entrada: 250 °C; gradiente: 70 °C, 30 °C/min $\rightarrow$ 310 °C (mantener durante 3 min).

HPLC preparativa:

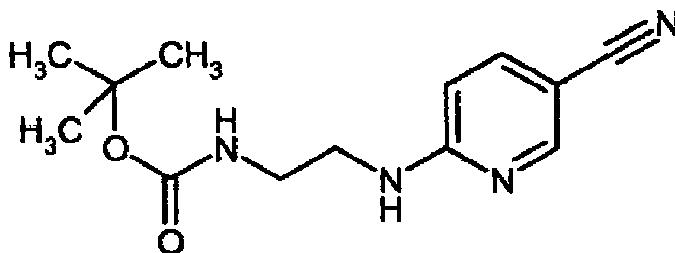
Procedimiento 11: HPLC preparativa: columna: Reprosil C18; gradiente: acetonitrilo/agua.

Como reactor de microondas se usó un aparato de "un solo modo" del tipo Emrys™ Optimizer.

Compuestos de partida

Ejemplo 1A

carbamato de *tert*-butil-{2-[(5-cianopiridin-2-il)amino]etil}



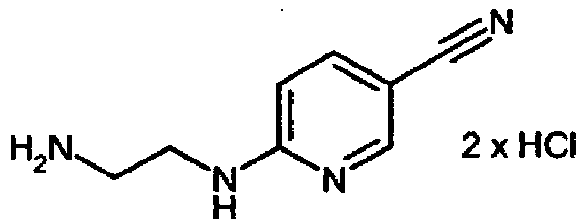
Se disolvieron 5,5 g (39,7 mmoles) de nitrilo de ácido 6-cloronicotínico en 70 ml de DMSO y se mezclaron con 10,2 g (63,5 mmoles) de *N*-Boc-etilendiamina y 11 g (79,4 mmoles) de carbonato de potasio. Se continuó agitando durante 12 h a 90 °C. El residuo se recogió en una mezcla de agua y éster etílico de ácido acético. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró en el rotavapor. El residuo se cromatografió en gel de sílice 60 (eluyente: ciclohexano / éster etílico de ácido acético 10: 1 a 2:1). Se obtuvieron 7,9 g (77 % del valor teórico) del producto en forma de sólido.

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

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 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]nicotinnitrilo



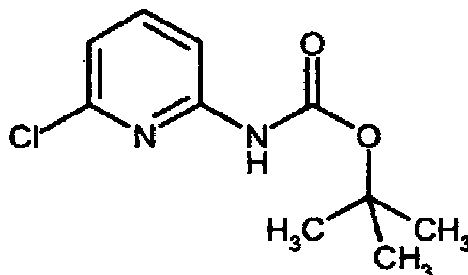
Se disolvieron 7,9 g (30 mmoles) de carbamato de *tert*-butil-{2-[(5-cianopiridin-2-il)amino]etil} (Ejemplo 1A) en 100 ml de cloruro de hidrógeno 4 N en dioxano y se continuó agitando durante 30 min. Se concentró la mezcla de reacción a la mitad y se añadió la misma parte de éter de dietilo. La mezcla de reacción se continuó agitando durante 20 min y se retiró mediante filtración el producto y se lavó posteriormente con éter de dietilo. Se obtuvieron 7 g (94 % del valor teórico) del producto en forma de sólido.

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

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,44 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 3,58 (t, 2H), 2,98 (c, 2H).

Ejemplo 3A

carbamato de *tert*-butil-(6-cloropiridin-2-ilo)



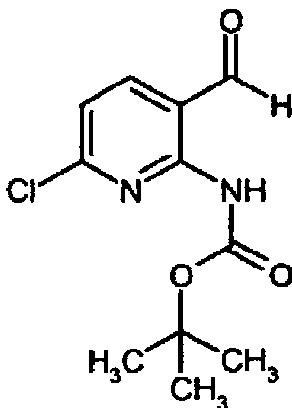
Se mezclaron 23,4 g (181,8 mmoles) de 2-cloro-4-aminopiridina en argón con 150 ml de THF y se refrigeraron a 0 °C. Se añadieron gota a gota 73,3 g (400 mmoles) de bis-(trimetilsilil)-amida de sodio y 43,65 g (200 mmoles) de dicarbonato de di-*tert*-butilo, disueltos en 150 ml de THF. Después de 15 min se retiró el baño de enfriamiento y se continuó agitando durante otros 15 min a TA. El THF se eliminó mediante rotavapor y se mezcló el residuo con éster etílico de ácido acético y ácido clorhídrico 0,5 N y se extrajo. Se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio y concentró en el rotavapor. Se cromatografió la mezcla de reacción en gel de sílice (eluyente diclorometano/metanol 100 % → 100:3). Se obtuvieron 36,54 g (88 % del valor teórico) del producto en forma de sólido.

EMCL (procedimiento 3): $R_t = 2,41$ min ($m/z = 175$ ($M+H$)⁺).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 10,11$ (s, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,1 (t, 1H), 1,47 (s, 9H).

Ejemplo 4A

carbamato de *tert*-butil-(6-cloro-3-formilpiridin-2-ilo)



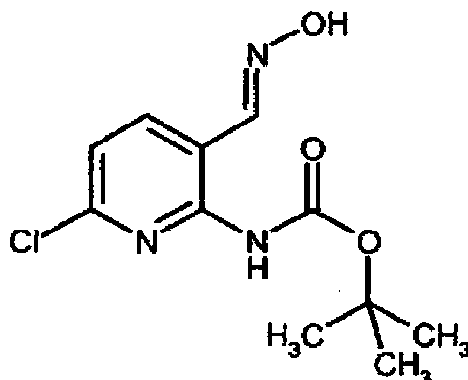
El aparato de reacción se caldeó y la reacción se realizó en argón y se agitó. Se dispusieron 15 g (65,6 mmoles) de carbamato de *tert*-butil-(6-cloropiridin-2-ilo) (Ejemplo 3A) y 19 g (164 mmoles) de 1,2-bis(dimetilamino)etano en 270 ml de THF y se refrigeraron a -78 °C. Se añadieron gota a gota 102,5 ml (164 mmoles) de butillitio (1,6 N). Después de la finalización de la adición gota a gota se calentó la reacción lentamente a -10 °C y se mantuvo durante 2 h a -10 °C. Después se refrigeró de nuevo a -78 °C y se añadieron 10 ml (131 mmoles) de DMF. La reacción se calentó lentamente a TA y la mezcla de reacción se puso sobre 1 l de éster etílico de ácido acético y 350 ml de ácido clorhídrico 1 N, se continuó agitando durante 15 min y se separó la fase orgánica. Se lavó con agua y solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró en el rotavapor. El residuo se mezcló con éter de dietilo y se aspiró y se secó posteriormente el sólido. Se obtuvieron 12,3 g (73 % del valor teórico) del producto en forma de sólido.

EMCL (procedimiento 3): $R_t = 2,19$ min ($m/z = 255$ ($M+H$)⁺).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 10,37$ (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 8,2 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 1,46 (s, 9H).

Ejemplo 5A

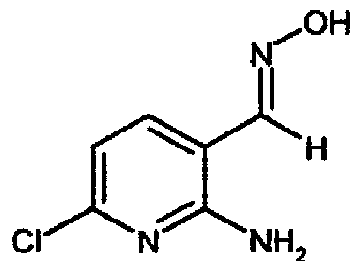
carbamato de *tert*-butil-{6-cloro-3-[(hidroxiimino)metil]piridin-2-ilo}



Se dispusieron 15,45 g (60,2 mmoles) de carbamato de *tert*-butil-(6-cloro-3-formilpiridin-2-ilo) (Ejemplo 4A) en 750 ml de etanol y se mezclaron con una solución de 225 ml de agua y 9,38 g (120,4 mmoles) de acetato sódico y se agitaron durante 5 min. Se añadió una solución de 225 ml de agua y 8,36 g (114,4 mmoles) de clorhidrato de hidroxilamina y se agitó a TA durante 4 h. A 20 °C se concentró en el rotavapor la mezcla de reacción. El residuo se recogió en éster etílico de ácido acético, se lavó dos veces con solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y una vez con solución saturada de cloruro sódico. Se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró en el rotavapor a 20 °C. Se obtuvieron 15,5 g (80 % del valor teórico) del producto en forma de sólido. EMCL (procedimiento 3): $R_t = 2,08$ min ($m/z = 270$ (M+H)⁺). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 11,71$ (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,3 (d, 1H), 1,49 (s, 9H).

Ejemplo 6A

clorhidrato de oxima de 2-amino-6-cloropiridin-3-carbaldehído

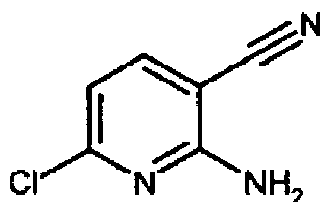


x HCl

Se disolvieron 15,5 g (57 moles) de carbamato de *tert*-butil-{6-cloro-3-[(hidroxiimino)metil]piridin-2-ilo} (Ejemplo 5A) en 285 ml de cloruro de hidrógeno 4 N en dioxano y se continuó agitando durante 30 min. Se concentró la mezcla de reacción a la mitad y se añadió la misma parte de éter de dietilo. Se continuó agitando durante 20 min la mezcla de reacción y se retiró mediante filtración el producto y se lavó posteriormente con éter de dietilo. Se obtuvieron 11 g (94 % del valor teórico) del producto en forma de sólido. EMCL (procedimiento 6): $R_t = 1,09$ min ($m/z = 172$ (M+H)⁺). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,27$ (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 6,65 (d, 1H).

Ejemplo 7A

2-amino-6-cloropiridin-3-carbonitrilo



Se dispusieron 11,15 g (53,6 mmoles) de clorhidrato de oxima de 2-amino-6-cloropiridin-3-carbaldehído (Ejemplo 6A) en dioxano, se mezclaron con 13 ml (161 mmoles) de piridina y se refrigeraron a 0 °C. Se añadieron 8,3 ml

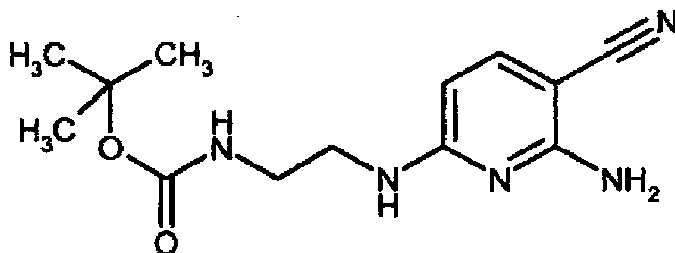
(58,95 mmoles) de anhídrido de ácido trifluoroacético, se calentó la reacción a TA y se agitó a continuación durante 2 h a 60 °C. La mezcla de reacción se recogió en una mezcla de éster etílico de ácido acético y solución de hidrogenocarbonato sódico. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró en el rotavapor. El residuo se suspendió en diclorometano:éter de dietilo 3:1 y se aspiró y se secó el sólido. Se obtuvieron 5,56 g (66 % del valor teórico) del producto en forma de sólido.

EMCL (procedimiento 6): $R_t = 1,0$ min ($m/z = 154$ ($M+H$)⁺).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7,91$ (d, 1H), 7,38 (s, 2H), 6,69 (d, 1H).

Ejemplo 8A

carbamato de *tert*-butil-2-[(6-amino-5-cianopiridin-2-il)amino]etilo}



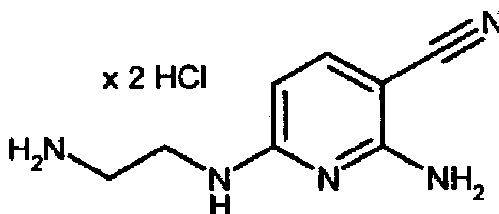
Se dispusieron 2 g (13 mmoles) de 2-amino-6-cloropiridin-3-carbonitrilo (Ejemplo 7A) en 15 ml de DMSO y se mezclaron con 2,71 g (16,93 mmoles) de *N*-Boc-etilenamina y 3,4 ml (19,54 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina. La mezcla de reacción se irradió durante 1,5 h a 115 °C en el reactor de microondas. La mezcla de reacción se recogió en una mezcla de éster etílico de ácido acético y agua. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró en el rotavapor. Se obtuvieron 23,38 g (88 % del valor teórico) del producto en forma de sólido.

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

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

Ejemplo 9A

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



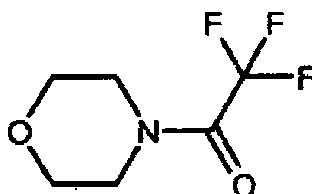
Se disolvieron 6,76 g (24,38 mmoles) de carbamato de *tert*-butil-2-[(6-amino-5-cianopiridin-2-il)amino]etilo (Ejemplo 8A) en 122 ml de solución de cloruro de hidrógeno 4 N en dioxano y se continuó agitando durante 30 min. Se concentró la mezcla de reacción a la mitad y se añadió la misma parte de éter de dietilo. Se continuó agitando durante 20 min la mezcla de reacción y se retiró mediante filtración el producto y se lavó posteriormente con éter de dietilo. Se obtuvieron 5,43 g (89 % del valor teórico) del producto en forma de sólido.

EMCL (procedimiento 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).

Ejemplo 10A

4-(trifluoroacetil)morfolina



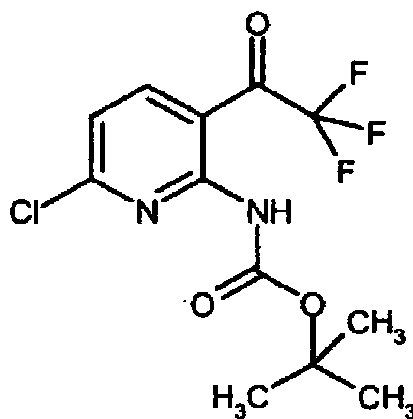
Se dispusieron 15 g (172 mmoles) de morfolina en 750 ml de diclorometano y se añadieron a 0 °C 29 ml (206 mmoles) de anhídrido de ácido trifluoroacético y 119 ml (688 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina. La mezcla de reacción se calentó a TA y se continuó agitando durante 3 h a TA. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se recogió en éster etílico de ácido acético y sucesivamente se lavó con solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico, ácido clorhídrico 1 N y de nuevo con solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró en el rotavapor. Se obtuvieron 28 g (88 % del valor teórico) del producto en forma de aceite.

EMCL (procedimiento 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).

10 Ejemplo 11A

carbamato de *tert*-butil-[6-cloro-3-(trifluoroacetil)piridin-2-ilo]

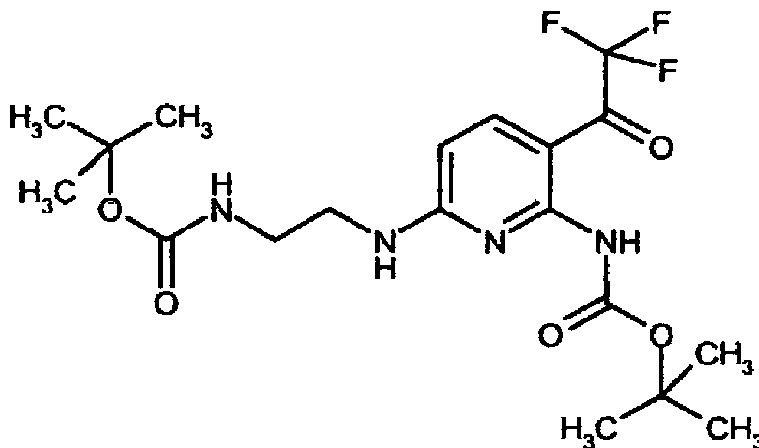


Se dispusieron 8 g (35 mmoles) de carbamato de *tert*-butil-(6-cloropiridin-2-ilo) (Ejemplo 3A) en 100 ml de THF y se enfrió a -50 °C. Se añadieron gota a gota 55 ml (87 mmoles) de butillitio (1,6 N). Después de la finalización de la adición gota a gota se calentó la reacción lentamente a -10 °C y se agitó durante 2 h a 0 °C. A continuación se refrigeró de nuevo a -40 °C y se añadieron 12,8 g (70 mmoles) de 4-(trifluoroacetil)morfolina (Ejemplo 10A) disueltos en 4 ml de THF. La solución de reacción se continuó agitando a -40 °C durante 1 h, después a -40 °C se vertió sobre 1 l de éster etílico de ácido acético y 350 ml de solución de cloruro de amonio y se extrajo. Se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró en el rotavapor. Se cromatografió la mezcla de reacción en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/éster etílico de ácido acético 10:1). Se obtuvieron 9 g (79 % del valor teórico) del producto en forma de aceite.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 10,96$ (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,4 (d, 1H), 1,43 (s, 9H).

Ejemplo 12A

carbamato de *tert*-butil-[6-({2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]etil}amino)-3-(trifluoroacetil)piridin-2-ilo]



Se dispusieron 5 g (15,4 mmoles) de carbamato de *tert*-butil-[6-cloro-3-(trifluoroacetil)piridin-2-ilo] (Ejemplo 11A) en 37,5 ml de DMSO y se mezclaron con 3,2 g (20 mmoles) de *N*-Boc-etilendiamina y 4 ml (23 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina. La mezcla de reacción se irradió durante 0,5 h a 90 °C en el reactor de microondas. La mezcla de reacción se recogió en una mezcla de éster etílico de ácido acético y agua. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró en el rotavapor. Se

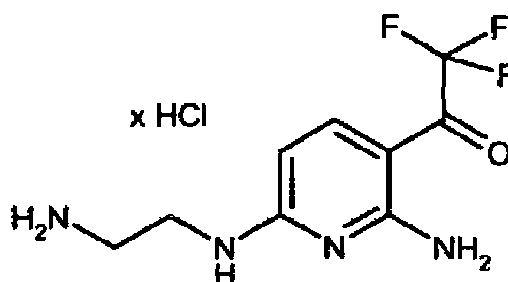
cromatografió la mezcla de reacción en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/éster etílico de ácido acético 5:1 → 1:1). Se obtuvieron 2,5 g (34 % del valor teórico) del producto en forma de sólido.

EMCL (procedimiento 6): $R_t = 2,44$ min ($m/z = 449$ ($M+H$)⁺).

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 (a, s, 2H), 3,17 (a, s, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,30 (s, 9H).

Ejemplo 13A

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

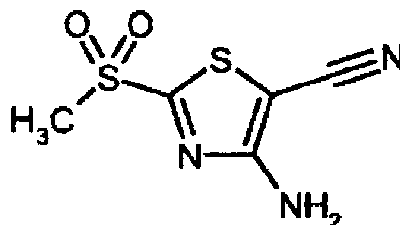


Se disolvieron 2,5 g (5,57 mmoles) de carbamato de *tert*-butil-[6-({2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]etil)amino}-3-(trifluoroacetil)piridin-2-ilo] (Ejemplo 12A) en 15 ml de solución de cloruro de hidrógeno 4 N en dioxano y se continuó agitando durante 20 h. Se concentró la mezcla de reacción a la mitad y se añadió la misma parte de éter de dietilo. La mezcla de reacción se continuó agitando durante 20 min y se retiró mediante filtración el producto y se lavó posteriormente con éter de dietilo. Se obtuvieron 1,4 g (89 % del valor teórico) del producto en forma de sólido.

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

Ejemplo 14A

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

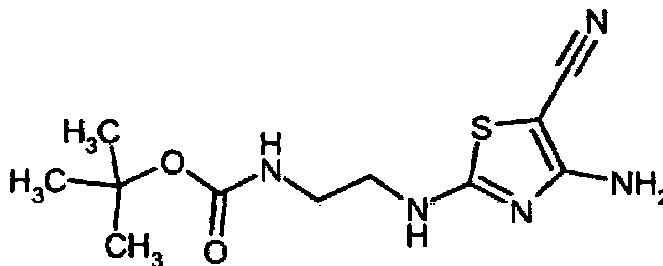


En 200 ml de diclorometano se disolvieron 2,7 g (15,77 mmoles) de 4-amino-2-(metiltio)-1,3-tiazol-5-carbonitrilo y 11,97 g (34,7 mmoles) de ácido 3-cloroperbenzoico. Se dejó agitar a TA durante 30 min, después se añadieron 6 ml de DMSO y entonces solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo tres veces con diclorometano. Después del secado de la fase orgánica sobre sulfato de magnesio se obtuvieron, después de retirar el disolvente, 2,22 g (46 % del valor teórico) del producto en forma de aceite que se empleó sin purificación adicional.

EMCL (procedimiento 3): $R_t = 1,19$ min ($m/z = 204$ ($M+H$)⁺).

Ejemplo 15A

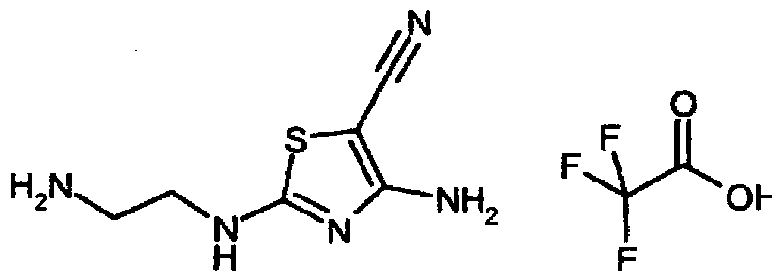
carbamato de *tert*-butil-{2-[(4-amino-5-ciano-1,3-tiazol-2-il)amino]etilo}



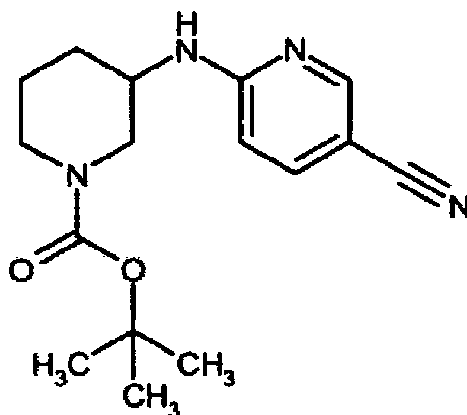
- 5 En 24 ml de DMSO se disolvieron 2,2 g (7,22 mmoles) de 4-amino-2-(metilsulfonyl)-1,3-tiazol-5-carbonitrilo (Ejemplo 14A) y 1,74 g (10,84 mmoles) de *N*-Boc-etilendiamina y 933 mg (7,22 mmoles) de DIEA. Se dejó agitar a 120 °C durante 16 h y se añadieron, después de la reacción finalizada, agua y éster etílico de ácido acético. Se extrajo la fase acuosa tres veces con éster etílico de ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice. Se obtuvieron 633 mg (31 % del valor teórico) del producto.
- 10 EMCL (procedimiento 6): $R_t = 1,45$ min ($m/z = 284$ ($M+H$)⁺).
 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 8,35$ (s, a, 1H), 6,90 (t, 1H), 6,68 (s, 2H), 3,22 (s, a, 2H), 3,07 (dd, 2H), 1,37 (s, 9H).

Ejemplo 16A

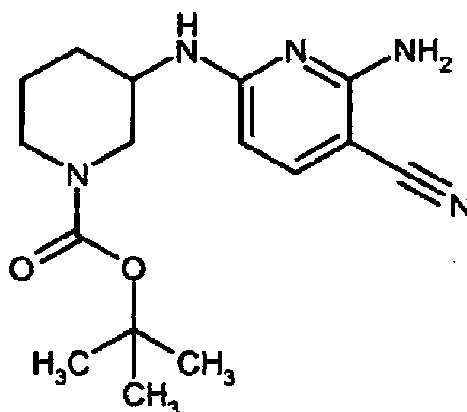
- 15 trifluoroacetato de 4-amino-2-[(2-aminoetil)amino]-1,3-tiazol-5-carbonitrilo



- 20 De forma análoga a la preparación de la cianopiridina (Ejemplo 2A) se obtuvieron a partir de 130 mg (0,46 mmoles) de la amina protegida con Boc (Ejemplo 15A) y 1,05 g (9,18 mmoles) de ácido trifluoroacético después de retirar todos los constituyentes volátiles 130 mg (96 % del valor teórico) del producto.
- EMCL (procedimiento 4): $R_t = 0,61$ min ($m/z = 184$ ($M+H$)⁺).
 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 8,45$ (t, 1H), 7,84 (s, a, 2H), 6,80 (s, a, 1H), 3,93 (s, 1H), 3,43 (dd, 2H), 3,01 (dd, 2H).

Ejemplo 17A1-carboxilato de *tert*-butil 3-[(5-cianopiridin-2-il)amino]piperidina

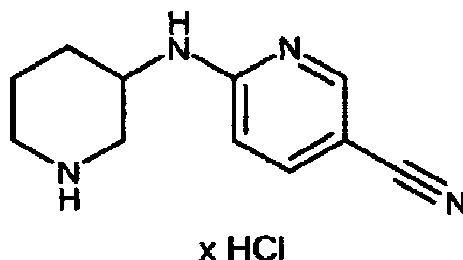
Se suspendieron 1,0 g (4,99 mmoles) de 1-carboxilato de *tert*-butil-3-aminopiperidina y 1,383 g (9,99 mmoles) de 6-cloropiridin-3-carbonitrilo y 1,29 g (9,99 mmoles) de diisopropiletilamina en 40 ml de DMSO y se calentaron durante 45 min en un reactor de microondas a 140 °C. La preparación fue sustancialmente liberada del DMSO mediante destilación en tubo de bolas, se mezcló con agua y se retiró mediante filtración el precipitado resultante. Después del secado con alto vacío se obtuvieron 2,24 g (46 % del valor teórico) del producto. EMCL (procedimiento 3): $R_t = 2,23$ min ($m/z = 303$ ($M+H$)⁺).

Ejemplo 18A1-carboxilato de *tert*-butil 3-[(6-amino-5-cianopiridin-2-il)amino]piperidina

Se suspendieron 2,15 g (10,7 mmoles) de 1-carboxilato de *tert*-butil-3-aminopiperidina, 1,50 g (9,77 mmoles) de 2-amino-6-cloropiridin-3-carbonitrilo (Ejemplo 7A) y 1,89 g (14,7 mmoles) de diisopropiletilamina en 6 ml de DMSO y se calentaron 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 de magnesio y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano-acetato de etilo 4:1 a 1:1). Se aislaron 2,04 g (60 % del valor teórico) del producto en forma de sólido. EMCL (procedimiento 6): $R_t = 1,69$ min ($m/z = 318$ ($M+H$)⁺).

Ejemplo 19A

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



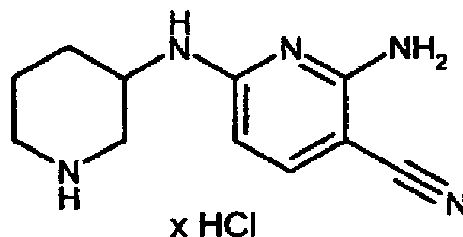
- 5 En 4,3 ml de una solución de ácido clorhídrico en dioxano (4 M) se disolvieron 2,24 g (7,4 mmoles) de 1-carboxilato de *tert*-butil 3-[(5-cianopiridin-2-il)amino]piperidina (Ejemplo 17A) y se agitó a TA durante 3 h. Después de la reacción finalizada se retiró por completo el disolvente. Se obtuvieron 1,74 g (90 % del valor teórico) del producto en forma de sólido.

EMCL (procedimiento 8): $R_t = 0,27$ min ($m/z = 203$ ($M+H$)⁺)

- 10 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, 1H), 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), 1,63-1,79 (m, 1H), 1,48-1,59 (m, 1H).

Ejemplo 20A

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



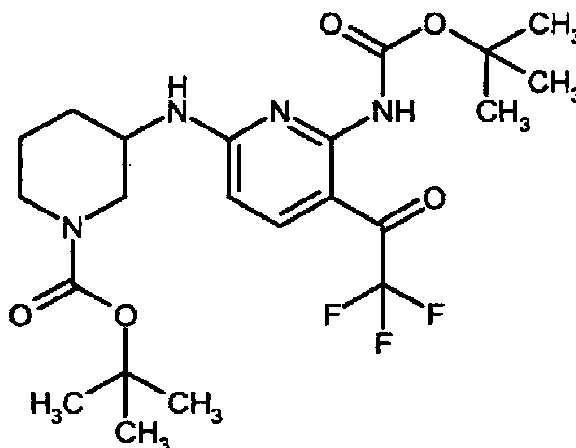
- 15 En 40 ml de una solución de ácido clorhídrico en dioxano (4 M) se disolvieron 2,00 g (6,3 mmoles) de 1-carboxilato de *tert*-butil 3-[(6-amino-5-cianopiridin-2-il)amino]piperidina (Ejemplo 7A) y se agitó a TA durante 2 h. Después de la reacción completa se concentró a la mitad el disolvente y se añadieron 20 ml de éter de dietilo. El precipitado se retiró mediante filtración y se secó. Se obtuvieron 1,80 g (100 % del valor teórico) del producto en forma de sólido.

EMCL (procedimiento 8): $R_t = 0,25$ min ($m/z = 218$ ($M+H$)⁺)

- 20 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 21A

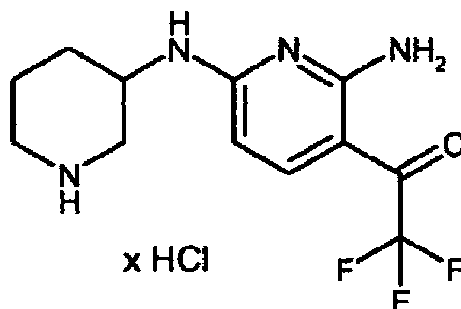
- 25 1-carboxilato de *tert*-butil 3-({6-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-5-(trifluoroacetil)piridin-2-il}amino)piperidina



561 mg (2,8 mmoles) de 1-carboxilato de *tert*-butil-3-aminopiperidina, 700 mg (2,16 mmoles) de carbamato de *tert*-butil-[6-cloro-3-(trifluoroacetil)piridin-2-ilo] (Ejemplo 11A) y 0,56 ml (3,23 mmoles) de diisopropiletilamina se suspendieron en 14 ml de DMSO y se calentaron a 90 °C en un reactor de microondas durante 45 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (3 x 40 ml), después con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (40 ml) y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se diluyó y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice (eluyente: ciclohexano-acetato de etilo 5:1 a 1:1). Se aislaron 670 mg (63 % del valor teórico) del producto. EMCL (procedimiento 6): $R_t = 2,70$ min ($m/z = 489$ ($M+H$)⁺)

Ejemplo 22A

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



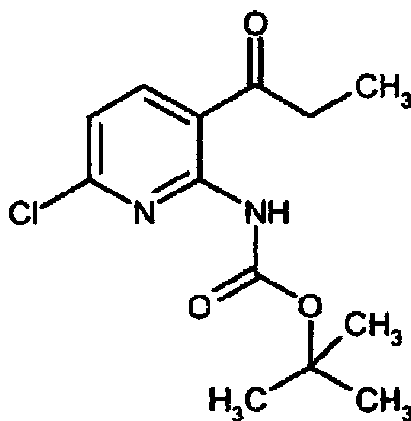
En 25 ml de una solución de ácido clorhídrico en dioxano (4 M) se disolvieron 670 mg (1,37 mmoles) de 1-carboxilato de *tert*-butil 3-({6-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-5-(trifluoroacetil)piridin-2-il}amino)piperidina (Ejemplo 21A) y se agitaron a TA durante 20 h. Después de la reacción completa se diluyó la mezcla de reacción con éter de dietilo (100 ml) y el precipitado se retiró mediante filtración y se lavó con éter de dietilo (100 ml) y se secó. Se obtuvieron 286 mg (64 % del valor teórico) del producto en forma de sólido.

EMCL (procedimiento 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 23A

carbamato de *tert*-butil-(6-cloro-3-propanoilpiridin-2-ilo)



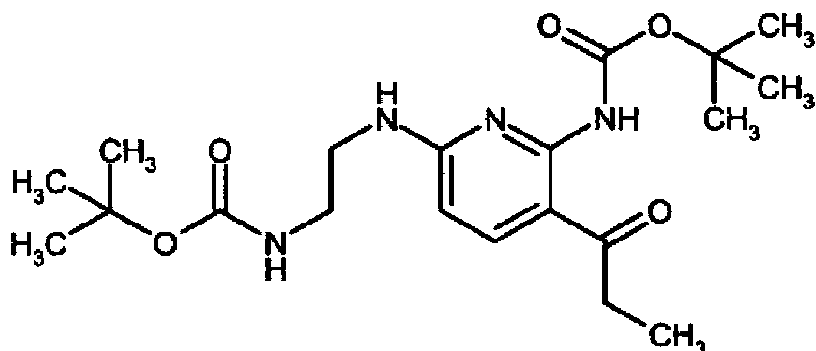
Se dispusieron 7,00 g (30,6 mmoles) de carbamato de *tert*-butil-(6-cloropiridin-2-ilo) (Ejemplo 3A) en 90 ml de THF con argón y se refrigeraron a -50 °C. Se añadieron gota a gota 47,8 ml (76,5 mmoles) de butillito (1,6 M en hexano). Después de la finalización de la adición gota a gota se calentó la reacción lentamente a 0 °C y se mantuvo durante 1 h a 0 °C. A continuación se refrigeró de nuevo a -40 °C y se añadieron 9,85 g (61,2 mmoles) de *N*-propionilmorfolina disueltos en 10 ml de THF. La solución de reacción se continuó agitando durante 1 h a -40 °C, después a -40 °C se vertió sobre 1 l de éster etílico de ácido acético y 350 ml de solución de cloruro de amonio, la fase orgánica se separó y se lavó con agua y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró en el rotavapor. Se cromatografió el producto bruto sobre gel de sílice (eluyente ciclohexano/éster etílico de ácido acético 10:1 a 1:1). Se obtuvieron 2800 mg (32 % del valor teórico) del producto.

EMCL (procedimiento 6): $R_t = 2,13$ min ($m/z = 283$ ($M-H$)⁻)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 10,53$ (s a, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 2,94 (c, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,06 (t, 3H).

Ejemplo 24A

carbamato de *tert*-butil-[6-({2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]etil}amino)-3-propanoilpiridin-2-ilo]



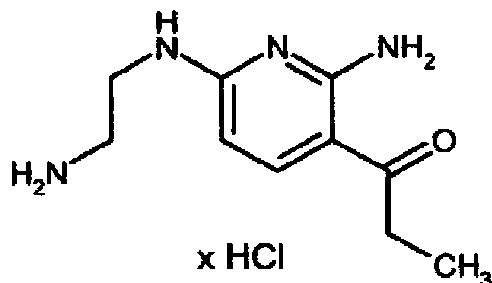
Se dispusieron 730 mg (2,4 mmoles) de carbamato de *tert*-butil-(6-cloro-3-propanoilpiridin-2-ilo) (Ejemplo 23A) en 7 ml de DMSO y se mezclaron con 512 mg (3,2 mmoles) de *N*-Boc-etilendiamina y 640 μ l (3,7 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina. La mezcla de reacción se irradió durante 45 min a 90 °C en el reactor de microondas. La mezcla de reacción se recogió en una mezcla de éster etílico de ácido acético y agua. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y, a continuación, con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró en el rotavapor. Se cromatografió la mezcla de reacción en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/éster etílico de ácido acético 5:1 $\rightarrow$ 1:1). Se obtuvieron 530 mg (53 % del valor teórico) del producto en forma de sólido.

EMCL (procedimiento 6): $R_t = 2,19$ min ($m/z = 409$ ($M+H$)⁺).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 11,47$ (s, 1H), 7,93 (m a, 1H), 7,64 (m a, 1H), 6,82 (s a, 1H), 6,15 (d, 1H), 3,43 (m a, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,83 (c, 2H), 2,56 (s a, 4H), 1,47 (s, 9H), 1,32 (s, 9H), 1,03 (t, 3H).

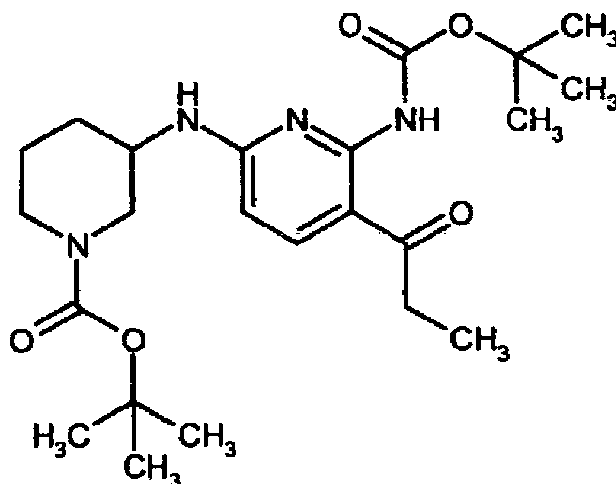
Ejemplo 25A

clorhidrato de 1-{2-amino-6-[(2-aminoetil)amino]piridin-3-il}propan-1-ona



En 15 ml de una solución de ácido clorhídrico en dioxano (4 M) se disolvieron 530 mg (1,30 mmoles) de carbamato de *tert*-butil-[6-({2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]etil}amino)-3-propanoilpiridin-2-ilo] (Ejemplo 24A) y se agitó durante 20 h a TA. Después de la reacción completa se diluyó la mezcla de reacción con éter de dietilo (100 ml) y el precipitado se retiró mediante filtración y se lavó posteriormente con éter de dietilo (100 ml) y se secó. Se obtuvieron 290 mg (91 % del valor teórico) del producto en forma de sólido.

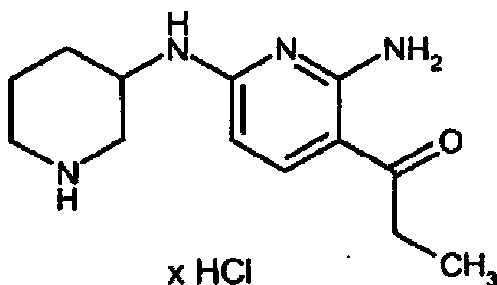
EMCL (procedimiento 6): $R_t = 1,15$ min ($m/z = 309$ ($M+H$)⁺)

Ejemplo 26A1-carboxilato de *tert*-butil-3-({6-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-5-propanoilpiridin-2-il}amino)piperidina

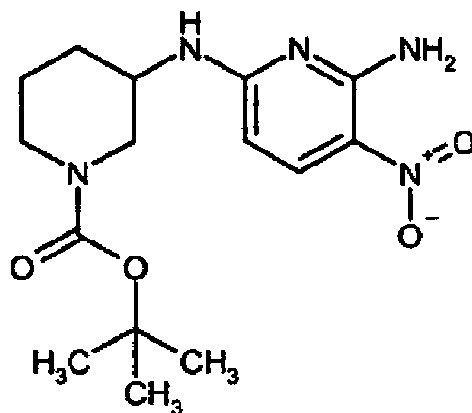
- 5 Se suspendieron 610 mg (3,0 mmoles) de 1-carboxilato de *tert*-butil-3-aminopiperidina, 700 mg (2,3 mmoles) de carbamato de *tert*-butil-(6-cloro-3-propanoilpiridin-2-ilo) (Ejemplo 23A) y 610 μ l (3,5 mmoles) de diisopropiletilamina en 7 ml de DMSO y se calentaron a 90 °C en un reactor de microondas durante 45 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (3 x 40 ml), después con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (40 ml) y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se diluyó y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice (eluyente: ciclohexano-acetato de etilo 5:1 a 1:1). Se aislaron 380 mg (35 % del valor teórico) del producto.
- 10 EMCL (procedimiento 6): $R_t = 2,42$ min ($m/z = 449$ ($M+H$)⁺)

Ejemplo 27A

clorhidrato de 1-[2-amino-6-(piperidin-3-ilamino)piridin-3-il]propan-1-ona



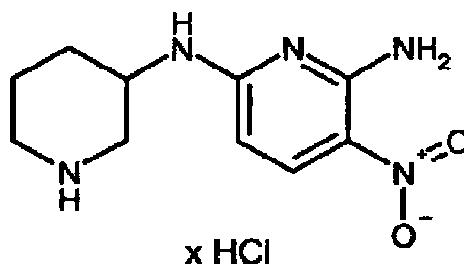
- 15 En 10 ml de una solución de ácido clorhídrico en dioxano (4 M) se disolvieron 380 mg (0,85 mmoles) de 1-carboxilato de *tert*-butil-3-({6-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-5-propanoilpiridin-2-il}amino)piperidina (Ejemplo 26A) y se agitó a TA durante 20 h. Después de la reacción completa se diluyó la mezcla de reacción con éter de dietilo (100 ml) y el precipitado se retiró mediante filtración y se lavó posteriormente con éter de dietilo (100 ml) y se secó. Se obtuvieron 170 mg (70 % del valor teórico) del producto en forma de sólido.
- 20 EMCL (procedimiento 9): $R_t = 0,95$ min ($m/z = 249$ ($M+H$)⁺)

Ejemplo 28A1-carboxilato de *tert*-butil-3-[(6-amino-5-nitropiridin-2-il)amino]piperidina

- 5 Se suspendieron 500 mg (2,11 mmoles) de 1-carboxilato de *tert*-butil-3-aminopiperidina, 772 mg (4,22 mmoles) de 2-amino-6-cloro-3-nitropiridina y 1,05 ml (6,34 mmoles) de diisopropiletilamina en 18 ml de DMSO y se calentaron a 120 °C en un reactor de microondas durante 45 min. La mezcla de reacción se purificó mediante RP-HPLC preparativa (procedimiento 11). Se aislaron 600 mg (81 % del valor teórico) del producto en forma de sólido. EMCL (procedimiento 6): $R_t = 1,77$ min ($m/z = 338$ ($M+H$)⁺)

Ejemplo 29A

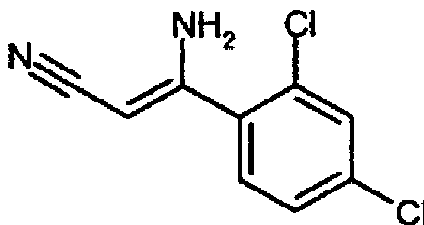
- 10 clorhidrato de 3-nitro-*N*⁶-(piperidin-3-il)piridin-2,6-diamina



- 15 En 40 ml de una solución de ácido clorhídrico en dioxano (4 M) se disolvieron 610 mg (1,62 mmoles) de 1-carboxilato de *tert*-butil-3-[(6-amino-5-nitropiridin-2-il)amino]piperidina (Ejemplo 28A) y se agitó a TA durante 30 min. Después de la reacción completa se retiró por completo el disolvente. Se obtuvieron 662 mg del producto bruto. EMCL (procedimiento 4): $R_t = 0,86$ min ($m/z = 238$ ($M+H$)⁺)

Ejemplo 30A

3-amino-3-(2,4-diclorofenil)acrilonitrilo



- 20 En un matraz de tres bocas con agitador mecánico se dispusieron en argón 90 g (889,46 mmoles) de diisopropilamina en 1660 ml de THF a -70 °C. Se añadieron gota a gota 124,66 ml de solución de *N*-butillitio (2,5 M en hexano, 758,66 mmoles) tan rápidamente que la temperatura no subió de -60 °C. Se dejó agitar adicionalmente durante 10 min y entonces se añadió gota a gota lentamente una solución de 32,22 g (784,82 mmoles) de acetonitrilo en 340 ml de THF y se dejó agitar durante 30 min la suspensión. Después se añadió gota a gota una solución de 90 g (523,21 mmoles) de 2,4-diclorobenzonitrilo en 340 ml de THF y se continuó agitando durante 20 min a -70 °C. Se dejó llegar lentamente a TA y se continuó agitando durante otras 16 h a TA. Se añadieron 600 ml de agua, se retiró mediante destilación la mayor parte del THF y se mezcló con agua y diclorometano. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico. Después de la retirada del disolvente se

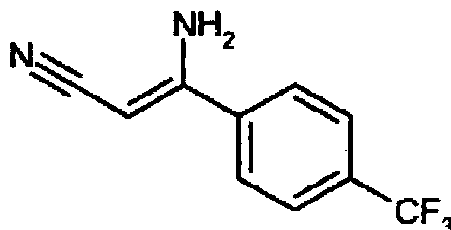
obtuvieron cristales que se purificaron mediante agitación con éter de dietilo. Se obtuvieron 76,5 g (69 % del valor teórico) del producto en forma de sólido.

EMCL (procedimiento 5): $R_t = 3,07$ min ($m/z = 213$ ($M+H$)⁺)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7,70$ (d, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,02 (s, ancho, 2H), 3,79 (s, 1H).

5 Ejemplo 31A

(2Z)-3-amino-3-[4-(trifluorometil)fenil]prop-2-enonitrilo



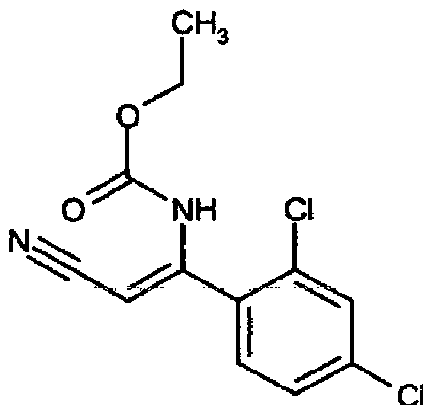
En un matraz de tres bocas con agitador mecánico se dispusieron en argón 28,1 g (278 mmoles) de diisopropilamina en 450 ml de THF a -70 °C. Se añadieron gota a gota 148 ml de solución de *N*-butillitio (1,6 M en hexano, 237 mmoles) tan rápidamente que la temperatura no subió de -60 °C. Se dejó agitar adicionalmente durante 10 min y después se añadió gota a gota lentamente una solución de 12,9 ml (245 mmoles) de acetonitrilo en 100 ml de THF y se dejó agitar la suspensión durante 30 min. Después se añadió gota a gota una solución de 28 g (164 mmoles) de nitrilo de ácido 4-(trifluorometil)benzoico en 100 ml de THF y se continuó agitando durante 20 min a -70 °C. Se dejó llegar lentamente a TA y se continuó agitando durante otras 16 h a TA. Se añadieron 150 ml de agua, se retiró mediante destilación la mayor parte del THF y se mezcló con agua y diclorometano. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico. Después de la retirada del disolvente se obtuvieron cristales que se purificaron mediante agitación con éter de diisopropilo (una vez 40 ml, dos veces 20 ml). Los cristales se retiraron mediante filtración, se lavaron con éter de petróleo y se secaron. Se obtuvieron 27 g (78 % del valor teórico) del producto en forma de sólido.

EMCL (procedimiento 9): $R_t = 2,05$ min ($m/z = 213$ ($M+H$)⁺)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7,79$ (s, 4H), 7,98 (s a, 1H), 4,30 (s, 1H).

Ejemplo 32A

carbamato de etil-[2-cian-1-(2,4-diclorofenil)etenilo]



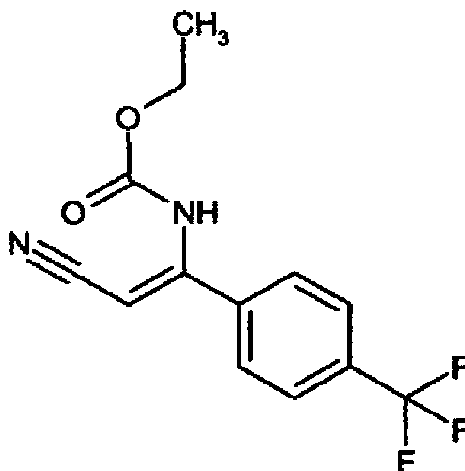
Se disolvieron 4,85 g (211 mmoles) de sodio en etanol (260 ml), se añadieron 30,0 g (141 mmoles) de 3-amino-3-(2,4-diclorofenil)acrilonitrilo así como 36,59 g (310 mmoles) de carbonato de dietilo y la solución de reacción se agitó a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se mezcló con acetato de etilo y agua y el valor del pH se ajustó a pH = 5 con ácido clorhídrico concentrado. Se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró mediante rotavapor. Se cromatografió el residuo en gel de sílice (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 7:1 a 1:1), el producto tiene un $R_f = 0,5$ en ciclohexano-acetato de etilo 1:1. Se obtuvieron 17,1 g (43 % del valor teórico) del producto.

EMCL (procedimiento 6): $R_t = 1,87$ min ($m/z = 285$ ($M+H$)⁺)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 10,35$ (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,54 (m, 2H), 6,16 (s, 1H), 4,13 (c, 2H), 1,22 (t, 3H).

Ejemplo 33A

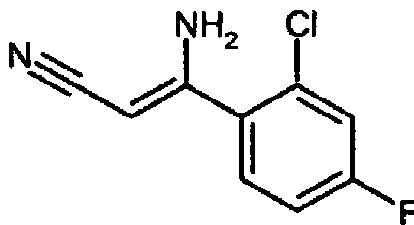
carbamato de etil-{2-cian-1-[4-(trifluorometil)fenil]etenilo}



- 5 Se disolvieron 4,88 g (212 mmoles) de sodio en etanol (260 ml), se añadieron 30,0 g (141 mmoles) de 3-amino-3-(2,4-diclorofenil)acrilonitrilo así como 36,75 g (311 mmoles) de carbonato de dietilo y la solución de reacción se agitó a reflujo durante 5 h. La mezcla de reacción se mezcló con acetato de etilo y agua y el valor de pH se ajustó a pH = 5 con ácido clorhídrico 2 M. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró mediante rotavapor. Se cromatografió el residuo en gel de sílice (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 9:1 a 2:1). Se
10 obtuvieron 13,3 g (33 % del valor teórico) del producto en forma de una mezcla de isómeros E y Z. EMCL (procedimiento 6): $R_t = 1,92$ min ($m/z = 285$ ($M+H$)⁺)

Ejemplo 34A

(2Z)-3-amino-3-(2-cloro-4-fluorofenil)prop-2-enonitrilo

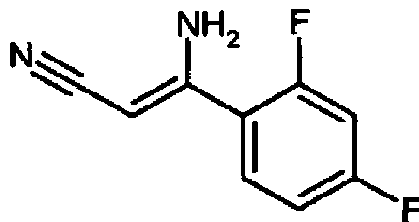


- 15 En un matraz de tres bocas con agitador mecánico se dispusieron en argón 35,3 g (273 mmoles) de diisopropilamina en 450 ml de THF a -70 °C. Se añadieron gota a gota 145 ml de solución de *N*-butillitio (1,6 M en hexano, 237 mmoles) tan rápidamente que la temperatura no subió de -60 °C. Se dejó agitando durante 30 min y entonces se añadió gota a gota lentamente una solución de 12,7 ml (241 mmoles) de acetonitrilo en 100 ml de THF y se dejó agitar la suspensión durante 30 min. Después se añadió gota a gota una solución de 25 g (160,7 mmoles) de 2-cloro-4-fluorobenzonitrilo en 100 ml de THF y se continuó agitando durante 20 min a -70 °C. Se dejó llegar
20 lentamente a TA y se continuó agitando durante otras 16 h a TA. Se añadieron 150 ml de agua, se retiró mediante destilación la mayor parte del THF y se mezcló con agua y diclorometano. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico. Después de la retirada del disolvente se obtuvo un aceite. Mediante con agitación con éter de diisopropilo y aspiración posterior se pudo obtener un sólido. Después del secado al alto vacío se obtuvieron 12,58 (36 % del valor teórico) del producto. A este respecto se trataba de una mezcla de isómeros E y Z que se empleó sin purificación adicional.
25 EMCL (procedimiento 8): R_t (isómero 1) = 0,83 min ($m/z = 197$ ($M+H$)⁺); R_t (isómero 2) = 1,02 min ($m/z = 197$ ($M+H$)⁺)
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 7,52$ (dd, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,26 (m, 1H), 6,99 (s, a, 2H), 3,77 (s, 1H).

30

Ejemplo 35A

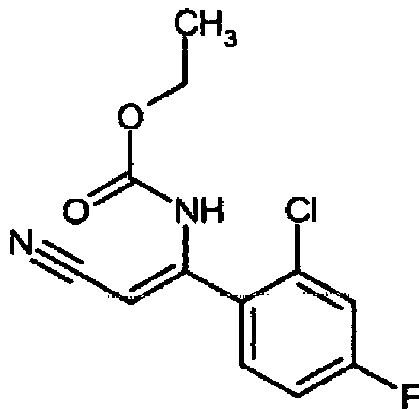
(2Z)-3-amino-3-(2,4-difluorofenil)prop-2-enonitrilo



En un matraz de tres bocas con agitador mecánico se dispusieron en argón 13,3 g (132 mmoles) de diisopropilamina en 350 ml de THF a -70 °C. Se añadieron gota a gota 70,5 ml de solución de *N*-butilitio (1,6 M en hexano, 112,8 mmoles) tan rápidamente que la temperatura no subió de -60 °C. Se dejó agitar adicionalmente durante 10 min y después se añadió gota a gota lentamente una solución de 6,14 ml (116,7 mmoles) de acetonitrilo en 37 ml de THF y se dejó agitar la suspensión durante 30 min. Después se añadió gota a gota una solución de 11,04 g (77,8 mmoles) de 2,4-difluorobenzonitrilo en 73 ml de THF y se continuó agitando durante 90 min a -70 °C. Se dejó llegar a TA. Se añadieron 470 ml de agua, se retiró mediante destilación la mayor parte del THF y se mezcló con agua y éster etílico de ácido acético. La fase orgánica se lavó dos veces con respectivamente 150 ml de agua y después con 110 ml de solución acuosa saturada de cloruro sódico. Después del secado de la fase orgánica con sulfato sódico y la retirada del disolvente se obtuvo un sólido. Mediante agitación con éter de diisopropilo y aspiración posterior se pudo obtener el producto. Después del secado al alto vacío se obtuvieron 7,24 g (51 % del valor teórico) del producto. A este respecto se trataba de una mezcla de isómeros E y Z que se empleó sin purificación adicional. EMCL (procedimiento 6): R_t (isómero 1) = 1,14 min (m/z = 181 ($M+H$)⁺); R_t (isómero 2) = 1,45 min (m/z = 181 ($M+H$)⁺). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,48-7,56 (m, 1H), 7,31-7,39 (m, 1H), 7,15 (dt, 1H), 6,94 (s, a, 2H), 3,95 (s, 1H).

Ejemplo 36A

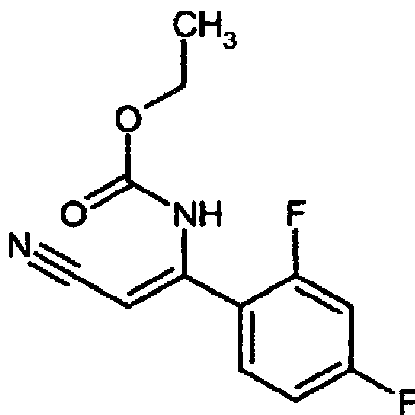
carbamato de etil-[(Z)-1-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-cianoetenilo]



Se disolvieron 982 mg (42,7 mmoles) de sodio en etanol (53 ml) a 40 °C. Se añadieron 5,6 g (28,5 mmoles) de 3-amino-3-(2-cloro-4-fluorofenil)prop-2-enonitrilo así como 7,4 g (62,7 mmoles) de carbonato de dietilo y la solución de reacción se agitó a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se mezcló con 200 ml de acetato de etilo y 150 ml de agua y se ajustó el valor de pH con ácido clorhídrico a pH = 5. Se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró mediante rotavapor. Después de la retirada del disolvente se obtuvieron 6,77 g (88 % del valor teórico) del producto en forma de una mezcla de isómeros E y Z. EMCL (procedimiento 8): R_t (isómero 1) = 0,99 min (m/z = 269 ($M+H$)⁺); R_t (isómero 2) = 1,10 min (m/z = 269 ($M+H$)⁺).

Ejemplo 37A

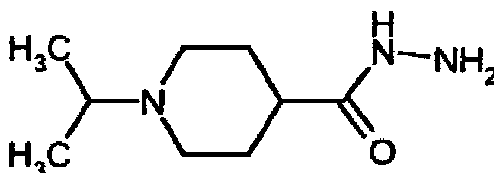
carbamato de etil-[(Z)-2-ciano-1-(2,4-difluorofenil)etenil]



- 5 Se disolvieron 769 mg (33,44 mmoles) de sodio en etanol (41 ml) a 40 °C. Se añadieron 4,14 g (22,29 mmoles) de 3-amino-3-(2,4-difluorofenil)prop-2-enonitrilo así como 5,79 g (49 mmoles) de carbonato de dietilo y se agitó a reflujo durante 4 h la solución de reacción. La mezcla de reacción se mezcló con 200 ml de acetato de etilo y 150 ml de agua y se ajustó el valor de pH con ácido clorhídrico a pH = 5. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró mediante rotavapor. El residuo se agitó con éter de diisopropilo y se aspiró el precipitado blanco. Se pudo obtener producto adicional mediante separación de la lejía madre mediante HPLC preparativa (procedimiento 11). Conjuntamente después del secado al alto vacío se obtuvieron 4,92 g (49 % del valor teórico) del producto en forma de una mezcla de isómeros E y Z, que se empleó sin purificación adicional.
- 10 EMCL (procedimiento 9): R_t (isómero 1) = 1,66 min (m/z = 253 ($M+H$)⁺); R_t (isómero 2) = 1,87 min (m/z = 253 ($M+H$)⁺)

Ejemplo 38A

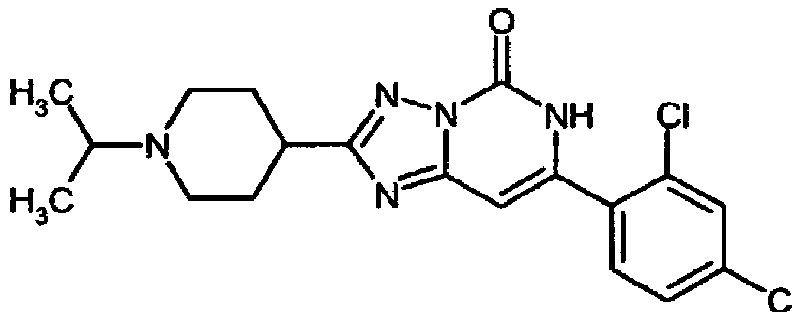
- 15 1-(propan-2-il)piperidin-4-carbohidrazida



- 20 Se dispusieron 3,60 g (18,1 mmoles) de 4-carboxilato de etil-1-(1-metiletil)piperidina y 1,00 g (19,9 mmoles) de hidrazina hidrato en 15 ml de etanol y se continuó agitando a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se refrigeró a TA y se concentró y se liofilizó el residuo. El producto bruto se continuó agitando con éter de dietilo (25 ml), se retiró mediante filtración y se secó. Se obtuvieron 1,91 g (57 % del valor teórico) del producto.
- EM/CG (procedimiento 10): R_t = 5,68 min (m/z = 185 (M)⁺)
- RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,90 (s, 1H), 4,15 (a, 2H), 2,76 (d a, 2H), 2,64 (quinteto, 1H), 2,06-1,95 (m, 3H), 1,63-1,47 (m, 4H), 0,94 (d, 6H).

Ejemplo 39A

- 25 7-(2,4-diclorofenil)-2-[1-(1-metiletil)piperidin-4-il][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona



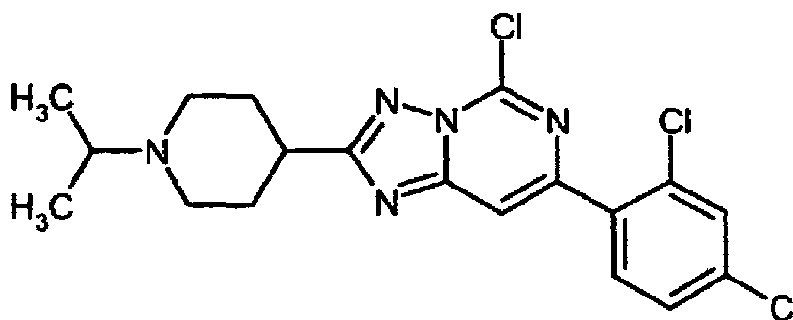
Se disolvieron 500 mg (1,70 mmoles) de carbamato de etil-[2-ciano-1-(2,4-diclorofenil)etenilo] y 310 mg (1,70 mmoles) de 1-(1-metiletil)piperidin-4-carbohidrazida (Ejemplo 38A) en 2 ml de 1-metil-2-pirrolidona en un matraz redondo equipado con condensador de reflujo y con un tubo de secado cargado de cloruro cálcico, y la mezcla de reacción se agitó a 160 °C durante 3 h. La solución de reacción se refrigeró a 100 °C y se mezcló con agua (20 ml), después se refrigeró a TA y se continuó agitando durante 15 min. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El producto bruto se cromatografió en óxido de aluminio básico (eluyente diclorometano-metanol 10:1, después diclorometano-metanol-solución acuosa de amoníaco al 17 % 15:2:0,2). Se obtuvieron 2,55 g (78 % del valor teórico) del producto.

EMCL (procedimiento 8): $R_t = 0,75$ min ($m/z = 406$ ($M+H$)⁺)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12,38$ (s, 1H), 10,42 (s a, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,63 (s, 2H), 7,66 (d, 1H), 6,86 (s, 1H), 3,46 (m, 3H), 3,22-3,07 (m, 3H), 2,24 (m, 4H), 1,32 (d, 6H).

Ejemplo 40A

5-cloro-7-(2,4-diclorofenil)-2-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina



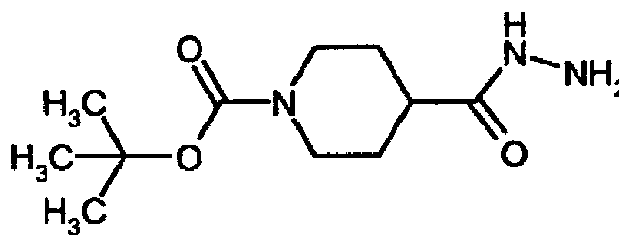
Se dispusieron 530 mg (1,30 mmoles) de 7-(2,4-diclorofenil)-2-[1-(1-metiletil)piperidin-4-il][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona en oxicluro de fósforo (16 ml) y se añadieron 1,19 g (5,22 mmoles) de cloruro de benziltriethylamonio. A continuación se continuó agitando durante 2,5 h a 120 °C. La mezcla de reacción se vertió sobre solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (150 ml) y se mezcló con hidrogenocarbonato sódico sólido hasta alcanzar el valor de pH 7. Se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. Se obtuvieron 502 mg (89 % del valor teórico) del producto en forma de sólido.

EMCL (procedimiento 6): $R_t = 1,26$ min ($m/z = 424$ ($M+H$)⁺)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9,29$ (s a, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 3,52 (m, 3H), 3,49 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 2,34 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 1,31 (d, 6H).

Ejemplo 41A

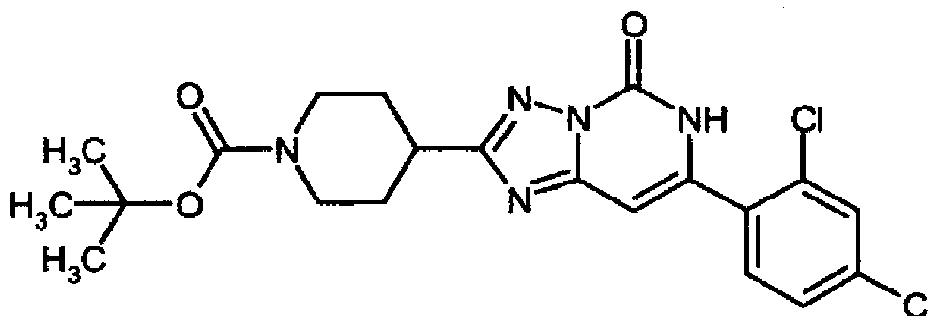
1-carboxilato de *tert*-butil-4-(hidrazinilcarbonil)piperidina



Se dispusieron 10,0 g (38,9 mmoles) de 1,4-dicarboxilato de 1-*tert*-butil-4-etil)piperidina en 35 ml de etanol y se mezclaron con agitación con 3,8 ml (3,90 g, 78 mmoles) de hidrazina hidrato. Se continuó agitando a reflujo durante 9 h. La mezcla de reacción se refrigeró a TA, se añadieron 1,9 ml (39 mmoles) de hidrazina hidrato y la solución de reacción se continuó agitando a reflujo durante otras 24 h. El disolvente se concentró, se añadió etanol (50 ml) y se volvió a concentrar. Se añadió éter de dietilo (150 ml) y la mezcla se continuó agitando durante 5 min en el baño de ultrasonidos. El producto se retiró mediante filtración y se secó. Se obtuvieron 9,20 g (97 % del valor teórico) del producto.

EMCL (procedimiento 6): $R_t = 0,95$ min ($m/z = 244$ ($M+H$)⁺)

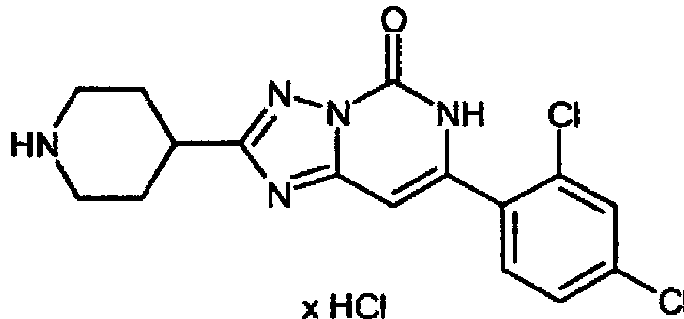
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,99$ (s, 1H), 4,17 (a, 2H), 3,95 (d a, 2H), 2,71 (a, 2H), 2,23 (m, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,40 (m, 11H).

Ejemplo 42A1-carboxilato de *tert*-butil-4-[7-(2,4-diclorofenil)-5-oxo-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-2-il]piperidina

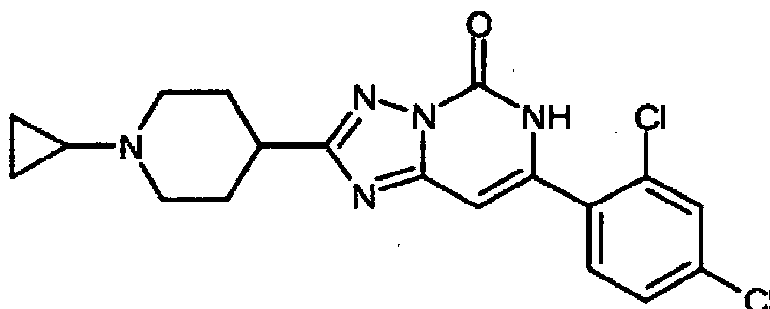
- 5 Se disolvieron 5,86 g (20,6 mmoles) de carbamato de etil-[2-ciano-1-(2,4-diclorofenil)etenilo] y 5,00 g (20,6 mmol) de 1-carboxilato de *tert*-butil-4-(hidrazinilcarbonil)piperidina en 11 ml de 1-metil-2-pirrolidona en un matraz redondo equipado con condensador de reflujo y un tubo de secado cargado con cloruro cálcico y la mezcla la reacción se agitó a 150 °C durante 3 h. La solución de reacción se refrigeró a TA y se mezcló con agua (150 ml), después se continuó agitando durante 2 min en el baño de ultrasonidos. El sólido se aspiró y se secó al alto vacío. Se obtuvieron
- 10 7,23 g (76 % del valor teórico) del producto.
 EMCL (procedimiento 3): $R_t = 2,36$ min ($m/z = 464$ ($M+H$)⁺)
 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 12,35$ (s a, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,61 (s, 2H), 6,82 (s, 1H), 4,96 (m, 2H), 3,05 (m, 1H), 2,96 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,43 (s, 9H).

Ejemplo 43A

- 15 clorhidrato de 7-(2,4-diclorofenil)-2-(piperidin-4-il)[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-5(6*H*)-ona



- 8,47 g (18,2 mmoles) de 1-carboxilato de *tert*-butil-4-[7-(2,4-diclorofenil)-5-oxo-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-2-il]piperidina (Ejemplo 42A) y cloruro de hidrógeno en dioxano (4 M, 90 ml) se agitaron durante 3 h a TA, a continuación se concentró el disolvente a la mitad, se añadió éter de dietilo (50 ml) y la mezcla de reacción se continuó agitando durante 2 min. El sólido se retiró mediante filtración y se secó. Se obtuvieron 7,22 g (99 % del valor teórico) del producto.
 EMCL (procedimiento 6): $R_t = 0,80$ min ($m/z = 364$ ($M+H$)⁺)

Ejemplo 44A2-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-7-(2,4-diclorofenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-5(6*H*)-ona

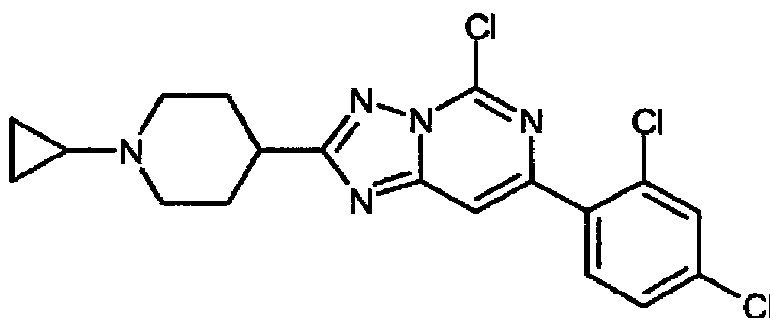
1,00 g (2,50 mmoles) de clorhidrato de 7-(2,4-diclorofenil)-2-(piperidin-4-il)[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6*H*)-ona se dispusieron junto con 3 Å de tamiz molecular (1 g) en 15 ml de metanol seco y a continuación se mezclaron con ácido acético (1,43 ml, 25 mmoles), 3,01 ml (2,61 g, 15 mmoles) de [(1-etoxi-1-ciclopropil)-oxi]-trimetilsilano y 690 mg (11 mmoles) de cianoborhidrato sódico. Se agitó a reflujo durante una noche. Se refrigeró a TA y se filtró la mezcla de reacción. El filtrado se mezcló con 50 ml de diclorometano y 50 ml de agua y se extrajo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró mediante rotavapor. Se obtuvieron 540 mg (53 % del valor teórico) del producto.

EMCL (procedimiento 6): $R_t = 0,87$ min ($m/z = 404$ ($M+H$)⁺)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 12,0$ (a, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,63 (s, 3H), 6,86 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 3,37 (m, 3H), 3,10 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 2,03 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 0,86 (m, 1H), 0,76 (m, 2H), 0,69 (m, 2H).

Ejemplo 45A

5-cloro-2-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-7-(2,4-diclorofenil)[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina



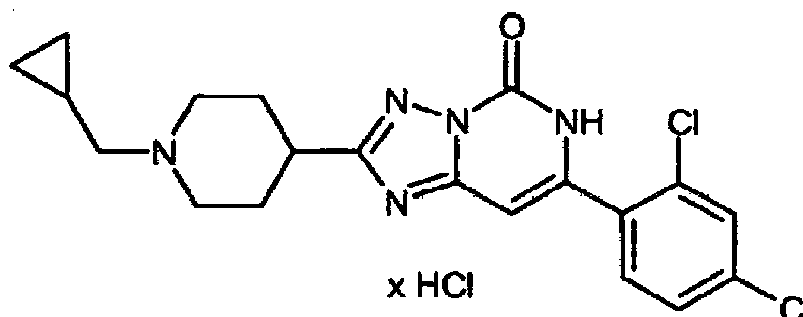
Se dispusieron 450 mg (1,11 mmoles) de 2-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-7-(2,4-diclorofenil)[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6*H*)-ona (Ejemplo 44A) en oxicloruro de fósforo (10 ml) y se añadieron 1,01 g (4,45 mmoles) de cloruro de benziltriethylamonio y a continuación se continuó agitando a 120 °C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se vertió sobre solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (150 ml) y se mezcló con hidrogenocarbonato sólido hasta alcanzar el valor de pH 7. Se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. La mezcla de reacción se recogió en acetonitrilo y se purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento 11). Después de la liofilización se obtuvieron 238 mg (50 % del valor teórico) del producto.

EMCL (procedimiento 8): $R_t = 1,00$ min ($m/z = 422$ ($M+H$)⁺)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 10,05$ (a, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 3,64 (m, 2H), 2,83 (m, 1H), 2,33 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 1,12 (m, 2H), 0,84 (m, 2H). 3H están ocultos bajo la señal de agua.

Ejemplo 46A

clorhidrato 2-[1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-il]-7-(2,4-diclorofenil)[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6*H*)-ona

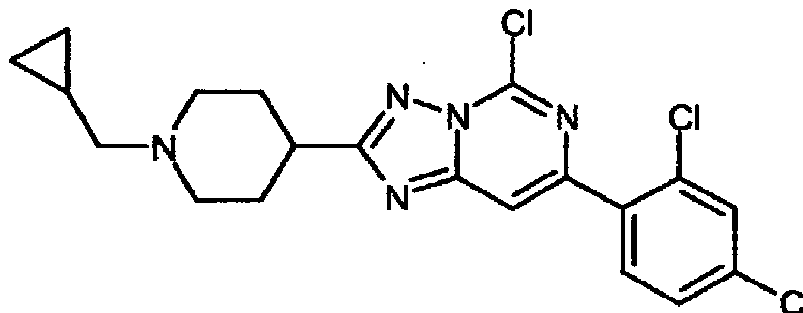


1,00 g (2,50 mmoles) de clorhidrato de 7-(2,4-diclorofenil)-2-(piperidin-4-il)[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6*H*)-ona se disolvió en DMF (6 ml) y se añadieron 268 μ l (2,75 mmoles) de 1-bromometilciclopropano y 759 mg (5,49 mmoles) de carbonato de potasio. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 80 °C, a continuación se filtró la solución y se mezcló con acetato de etilo (100 ml) y agua (75 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (dos veces 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron. El producto se recogió en acetonitrilo y se purificó mediante RP-HPLC preparativo (procedimiento 11). Se obtuvieron 413 mg (39 % del valor teórico) del producto.

EMCL (procedimiento 9): $R_t = 1,25$ min ($m/z = 364$ ($M-HCl+H$)⁺)

Ejemplo 47A

5-cloro-2-[1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-il]-7-(2,4-diclorofenil)[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina



5

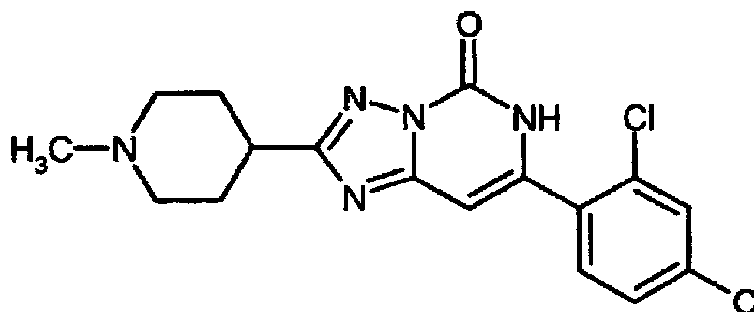
Se dispusieron 356 mg (0,85 mmoles) de clorhidrato de 2-(1-ciclopropilmetil)piperidin-4-il]-7-(2,4-diclorofenil)[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6*H*)-ona (Ejemplo 46A) en oxicloruro de fósforo (6 ml) y se añadieron 775 mg (3,40 mmoles) de cloruro de benziltriethylamonio y a continuación se continuó agitando durante 2,5 h a 120 °C. La mezcla de reacción se vertió sobre solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (150 ml) y se mezcló con hidrogenocarbonato sólido hasta alcanzar el valor de pH 7. Se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. Se obtuvieron 307 mg (83 % del valor teórico) del producto en forma de sólido.

EMCL (procedimiento 6): $R_t = 1,30$ min ($m/z = 436$ ($M+H$)⁺)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 8,18$ (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,64 (dd, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,06 (m, 2H), 2,355-2,0 (m, 6H), 0,87 (m, 2H), 0,49 (m, 2H), 0,40 (m, 1H), 0,13 (m, 2H).

Ejemplo 48A

7-(2,4-diclorofenil)-2-(1-metilpiperidin-4-il)[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6*H*)-ona

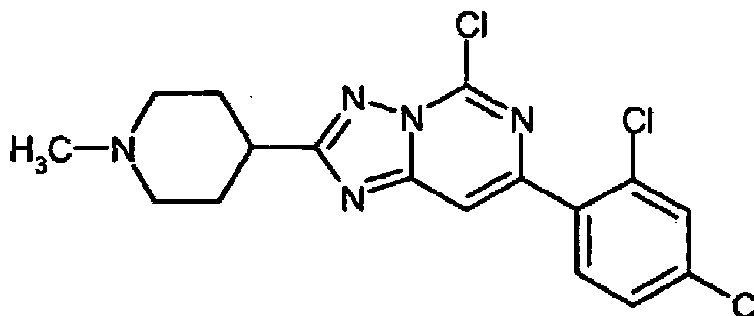


500 mg (1,25 mmol) de clorhidrato de 7-(2,4-diclorofenil)-2-(piperidin-4-il)[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6*H*)-ona se dispusieron en metanol (4 ml) a 0 °C, se añadieron 3 Å de tamiz molecular (50 mg), formalina (210 μ l, 7,50 mmoles) y cianoborhidrato sódico (470 mg, 7,50 mmoles). La preparación se agitó durante 1 h a 0 °C y a continuación se continuó agitando durante 12 h a TA. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se mezcló con diclorometano (100 ml) y agua (75 ml). Se extrajo y la fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y se concentró. Se obtuvieron 274 mg (58 % del valor teórico) del producto bruto.

EMCL (procedimiento 8): $R_t = 0,74$ min ($m/z = 378$ ($M+H$)⁺)

Ejemplo 49A

5-cloro-7-(2,4-diclorofenil)-2-(1-metilpiperidin-4-il)[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina



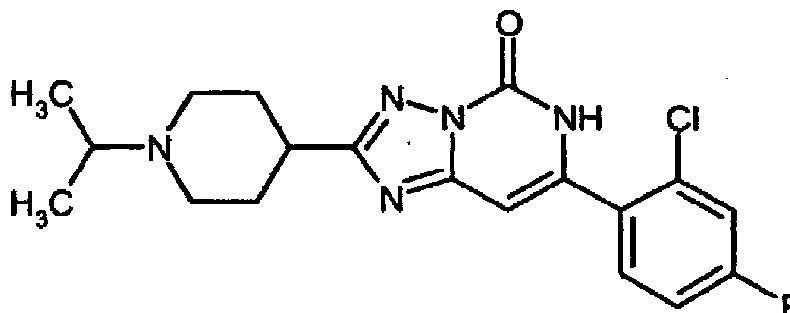
Se dispusieron 270 mg (0,71 mmoles) de 7-(2,4-diclorofenil)-2-(1-metilpiperidin-4-il)[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona (Ejemplo 48A) en oxiclورو de fósforo (2 ml), se añadieron 650 mg (2,90 mmoles) de cloruro de benziltriethylamonio y a continuación se continuó agitando durante 3 h a 120 °C. La mezcla de reacción se vertió sobre solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (150 ml) y se mezcló con hidrogenocarbonato sódico sólido hasta alcanzar el valor de pH 7. El sólido se aspiró y secó. Se obtuvieron 190 mg (65 % del valor teórico) del producto en forma de sólido.

EMCL (procedimiento 8): $R_t = 0,98$ min ($m/z = 396$ ($M+H$)⁺).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 10,47$ (a, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,53 (s, 1H), 3,53 (m, 2H), 3,30-3,10 (m, 2H), 2,79 (d, 3H), 2,67 (m, 1H), 2,32 (m, 3H), 2,14 (m, 2H).

Ejemplo 50A

7-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona



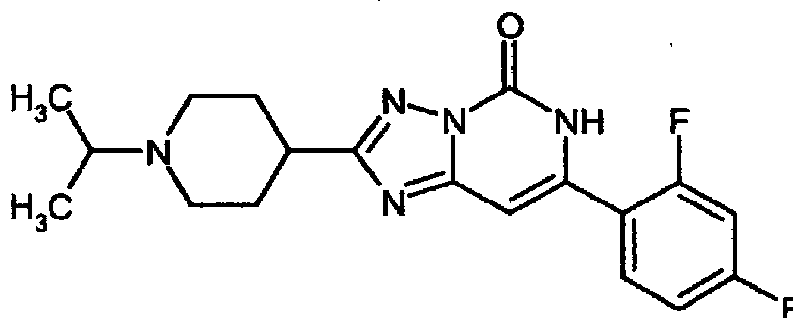
En 27 ml de *N*-metilpirrolidona se disolvieron 1,5 g (15,4 mmoles) de carbamato de etil-[(*Z*)-1-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-cianoetenilo] (Ejemplo 36A) y 952 mg (5,14 mmol) 1-(propan-2-il)piperidin-4-carbohidrazida (Ejemplo 38A) y se agitaron en argón durante 3 h a una temperatura de baño de aceite de 160 °C en un matraz con tubo de secado de cloruro cálcico aplicado. La mezcla de reacción se refrigeró a TA, se mezcló con agua (50 ml) y se continuó agitando durante 15 min. El precipitado resultante se retiró mediante filtración, se lavó con poca agua y a continuación se secó con alto vacío. Se obtuvieron 1,25 g (61 % del valor teórico) del producto.

EMCL (procedimiento 8): $R_t = 0,68$ min ($m/z = 390$ ($M+H$)⁺)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7,59$ -7,68 (m, 2H), 7,37 (dt, 1H), 6,70 (s, 1H), 3,30 (s, a, 1H), 2,9-3,1 (m, 2H), 2,77-2,9 (m, 2H), 2,35-2,48 (m, 2H), 2,04 (d, 2H), 1,79 (dd, 2H), 1,04 (d, 6H).

Ejemplo 51A

7-(2,4-difluorofenil)-2-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona



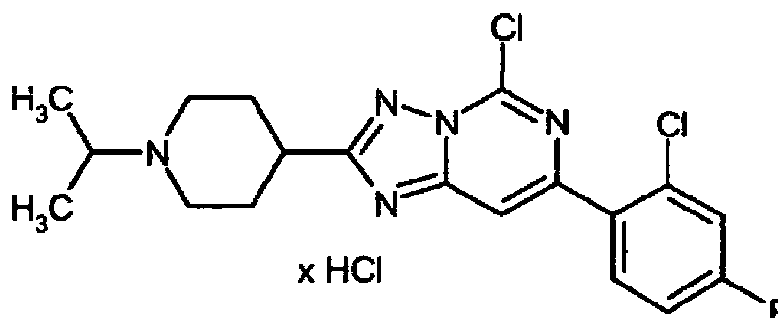
En 24 ml de *N*-metilpirrolidona se disolvieron 2,0 g (4,12 mmoles) de carbamato de etil-[(*Z*)-2-ciano-1-(2,4-difluorofenil)etenilo] (Ejemplo 37A) y 916 mg (4,95 mmol) de 1-(propan-2-il)piperidin-4-carbohidrazida (Ejemplo 38A) y se agitó en argón durante 6 h a una temperatura de baño de aceite de 160 °C en un matraz con tubo de secado de cloruro cálcico aplicado. La mezcla de reacción se refrigeró a TA, se mezcló con agua (50 ml) y se continuó agitando durante 15 min. Se extrajo con éster etílico de ácido acético (tres veces con respectivamente 50 ml) y las fases orgánicas combinadas se liberaron de disolvente. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento 11). Se obtuvieron 660 mg (41 % del valor teórico) del producto.

EMCL (procedimiento 6): $R_t = 0,63$ min ($m/z = 374$ ($M+H$)⁺)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 7,83$ (dd, 1H), 7,41 (dt, 1H), 7,23 (dt, 1H), 6,80 (s, 1H), 3,32 (m, 1H), 2,93-3,1 (m, 3H), 2,81-2,93 (m, 1H), 2,53-2,62 (m, 2H), 2,07 (d, 2H), 1,84 (dd, 2H), 1,08 (d, 6H).

Ejemplo 52A

clorhidrato de 5-cloro-7-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina

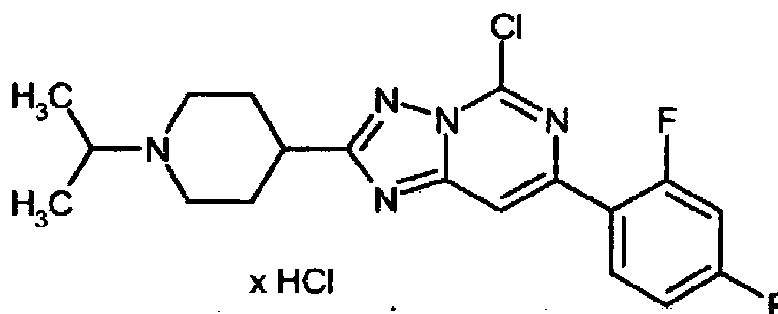


Se mezclaron 1,25 g (3,2 mmoles) de 7-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona (Ejemplo 50A) con 4,5 ml de cloruro de fosforilo, se añadieron 1,46 g (6,41 mmoles) de cloruro de benziltriethylamonio y se agitó la mezcla de reacción durante 16 h a 120 °C. La mezcla de reacción se concentró y se vertió cuidadosamente con agitación intensa sobre hielo. Se continuó agitando durante 10 min. Se extrajo la fase acuosa tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se liberaron de disolvente y se secó el residuo con alto vacío. Se obtuvieron 715 mg (55 % del valor teórico) del producto.

EMCL (procedimiento 3): $R_t = 1,41$ min ($m/z = 408$ ($M+H$)⁺)

Ejemplo 53A

clorhidrato de 5-cloro-7-(2,4-difluorofenil)-2-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina

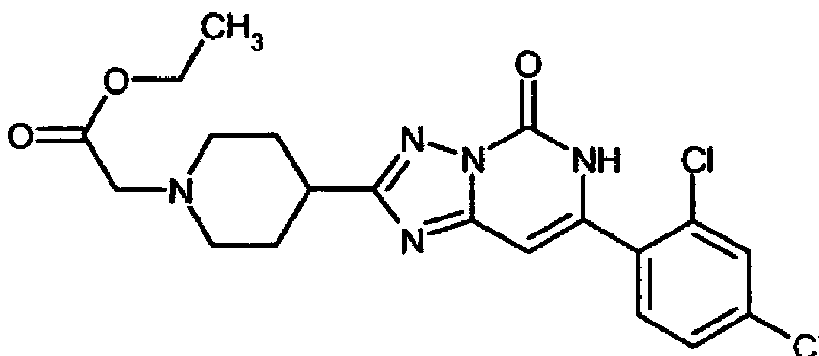


Se mezclaron 670 mg (1,72 mmoles) de 7-(2,4-difluorofenil)-2-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona (Ejemplo 51A) con 4,5 ml de cloruro de fosforilo, se añadieron 785 mg (3,45 mmoles) de cloruro de benziltriethylamonio y se agitó la mezcla de reacción durante 7 h a 120 °C. La mezcla de reacción se concentró y se vertió cuidadosamente con agitación intensa sobre hielo. Se extrajo la fase acuosa tres veces con éster etílico de ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se liberaron del disolvente y se emplearon sin purificación adicional. Se obtuvieron 590 mg (80 % del valor teórico) del producto.

EMCL (procedimiento 3): $R_t = 1,39$ min ($m/z = 392$ ($M+H$)⁺)

Ejemplo 54A

acetato de etil-{4-[7-(2,4-diclorofenil)-5-oxo-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2-il]piperidin-1-ilo}



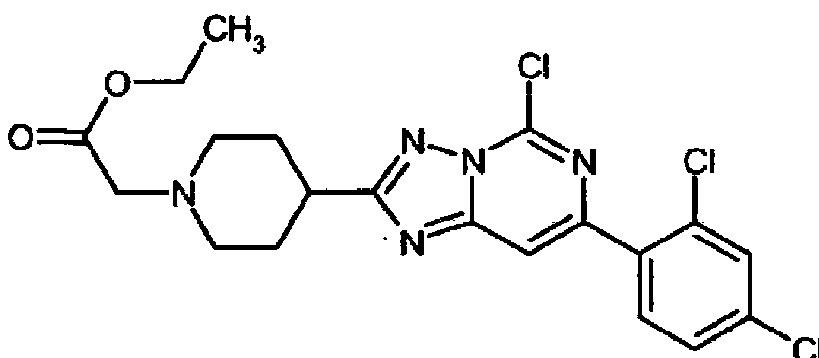
Se disolvió 1,00 g (2,50 mmoles) de clorhidrato de 7-(2,4-diclorofenil)-2-(piperidin-4-il)[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona (Ejemplo 43A) en DMF (6 ml) y se añadieron 332 μ l (3 mmoles) de éster etílico de ácido 1-bromoacético y 862 mg (6,24 mmoles) de carbonato de potasio. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 80 °C, a continuación se filtró la solución y se mezcló con acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (dos veces 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron. El producto se aplicó sobre tierra de diatomeas y se cromatografió sobre gel de sílice con diclorometano/metanol (70:30). Se obtuvieron 505 mg (45 % del valor teórico) del producto.

EMCL (procedimiento 8): $R_t = 0,79$ min ($m/z = 450$ ($M+H$)⁺)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12,29$ (s, a, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,62 (s, 2H), 6,82 (s, 1H), 4,09 (c, 2H), 3,32 (s, a, 2H), 2,87-2,94 (m, 2H), 2,75-2,85 (m, 1H), 2,36 (dt, 2H), 1,95-2,02 (m, 2H), 1,73-1,86 (m, 2H), 1,20 (t, 3H).

Ejemplo 55A

acetato de etil-{4-[5-cloro-7-(2,4-diclorofenil)[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2-il]piperidin-1-ilo}

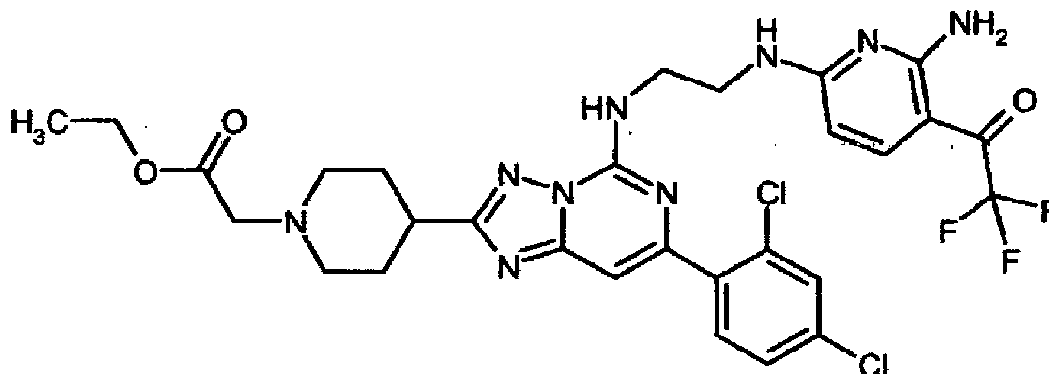


Se mezclaron 500 mg (1,11 mmoles) de acetato de etil-{4-[7-(2,4-diclorofenil)-5-oxo-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2-il]piperidin-1-ilo} (Ejemplo 54A) con 5 ml de cloruro de fosforilo, se añadieron 1,01 g (4,44 mmoles) de cloruro de benziltriethylamonio y se agitó la mezcla de reacción durante 2,5 h a 120 °C. La mezcla de reacción se concentró y se vertió cuidadosamente con intensa agitación sobre solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. Se ajustó a pH = 7 mediante adición de hidrogenocarbonato sódico sólido. Se extrajo la fase acuosa tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con agua, se secaron con sulfato de magnesio y después se liberaron del disolvente. Sin purificación adicional se obtuvieron 506 mg (88 % del valor teórico) del producto.

EMCL (procedimiento 3): $R_t = 1,59$ min ($m/z = 468$ ($M+H$)⁺)

Ejemplo 56A

acetato de etil-{4-[5-[(2-{[6-amino-5-(trifluoroacetil)piridin-2-il]amino}etil)amino]-7-(2,4-diclorofenil)[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2-il]piperidin-1-ilo}

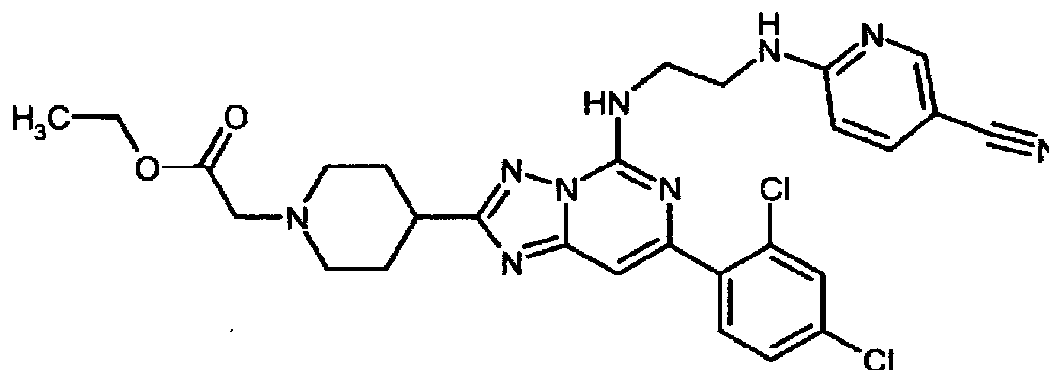


- 5 Se dispusieron 120 mg (0,23 mmoles) de acetato de etil-{4-[5-cloro-7-(2,4-diclorofenil)[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2-il]piperidin-1-ilo} (Ejemplo 55A), 78,7 mg (0,28 mmoles) de clorhidrato de 1-{2-amino-6-[(2-aminoetil)-amino]piridin-3-il}-2,2,2-trifluoroetanona (Ejemplo 13A) y 0,24 ml (1,38 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina se dispusieron en 1 ml de DMSO. Se calentó en el microondas a 130 °C durante 30 min. Se obtuvieron después de la purificación del producto bruto mediante HPLC preparativa (procedimiento 11) 141 mg (90 % del valor teórico) del producto en forma de sólido.

10 EMCL (procedimiento 6): $R_t = 1,58$ min ($m/z = 680$ ($M+H$)⁺)

Ejemplo 57A

acetato de etil-{4-[5-[(2-{[5-cianopiridin-2-il]amino}etil)amino]-7-(2,4-diclorofenil)[1,2,4]-triazolo[1,5-c]pirimidin-2-il]piperidin-1-ilo}



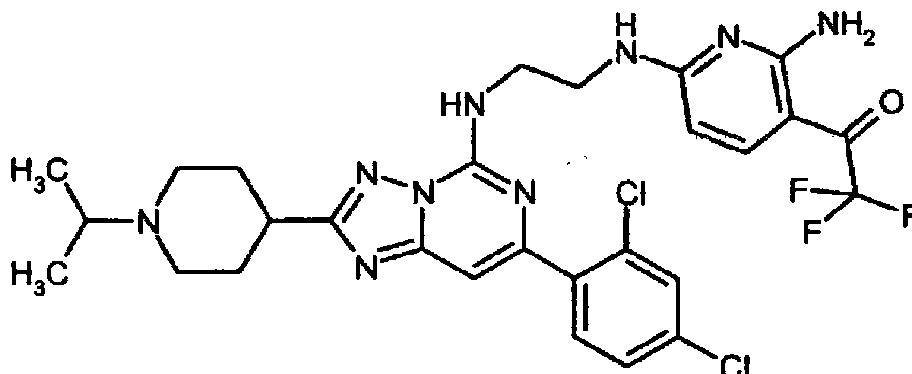
- 15 Se dispusieron 120 mg (0,23 mmoles) de acetato de etil-{4-[5-cloro-7-(2,4-diclorofenil)[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2-il]piperidin-1-ilo} (Ejemplo 55A) con 54,9 mg (0,28 mmoles) de diclorhidrato de 6-[(2-aminoetil)amino]piridin-3-carbonitrilo (Ejemplo 2A) y 0,24 ml (1,38 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina en 2,33 ml de DMSO. Se calentó en el microondas a 130 °C durante 30 min. Se obtuvieron después de la purificación del producto bruto mediante HPLC preparativa (procedimiento 11) 113 mg (77 % del valor teórico) del producto en forma de sólido.

20 EMCL (procedimiento 6): $R_t = 1,41$ min ($m/z = 594$ ($M+H$)⁺)

Ejemplos de realización

Ejemplo 1

1-(2-amino-6-[[2-({7-(2,4-diclorofenil)-2-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-il]amino)etil]amino]piridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetanol



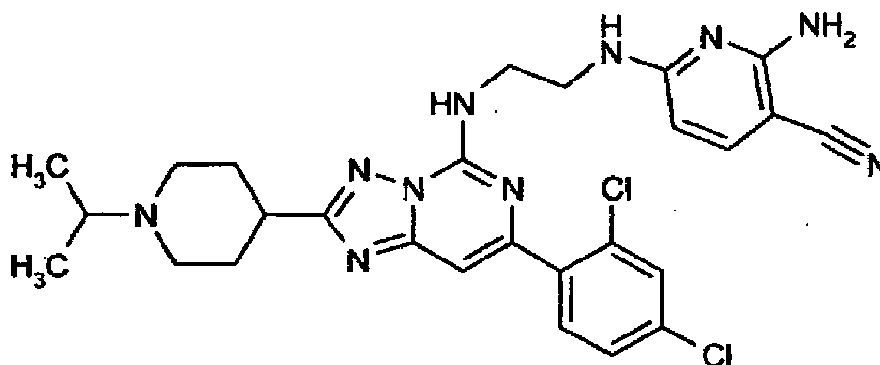
Se dispusieron 250 mg (0,59 mmoles) de clorhidrato de 5-cloro-7-(2,4-diclorofenil)-2-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina (Ejemplo 40A), 201 mg (0,71 mmoles) de clorhidrato de 1-{2-amino-6-[(2-aminoetil)amino]piridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetanol (Ejemplo 13A) y 0,615 ml (3,5 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina en 4 ml de DMSO. Se calentó en el microondas a 130 °C durante 30 min. Se obtuvieron después de la purificación del producto bruto mediante HPLC preparativa (procedimiento 11) 210 mg (56 % del valor teórico) del producto en forma de sólido.

EMCL (procedimiento 8): $R_t = 1,15$ min ($m/z = 636$ ($M+H$)⁺)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 10,64$ (a, 1H), 8,37 (t, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,20 (s, 1H), 5,91 (d, 1H), 3,87-3,75 (m a, 4H), 3,46 (m, 4H), 3,28-3,07 (m, 4H), 2,39 (m, 1H), 2,28 (m, 4H), 1,33 (d, 6H).

Ejemplo 2

2-amino-6-[2-({7-(2,4-diclorofenil)-2-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-il]amino)etil]amino]piridin-3-carbonitrilo



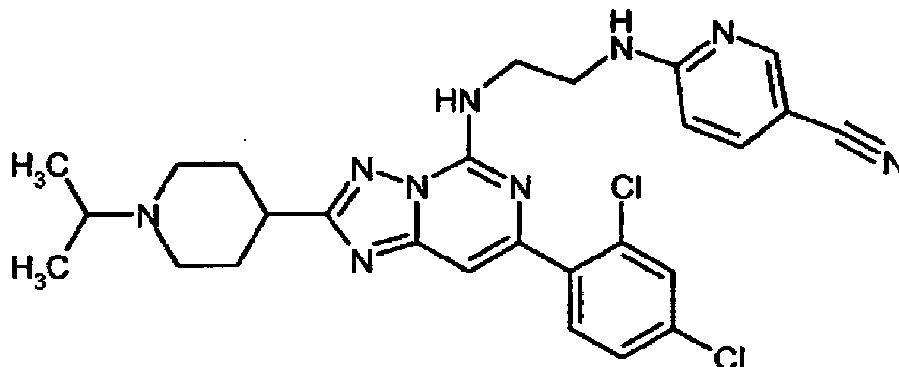
50 mg (0,12 mmoles) de clorhidrato de 5-cloro-7-(2,4-diclorofenil)-2-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina (Ejemplo 40A), 30 mg (0,14 mmoles) de clorhidrato de 2-amino-6-[(2-aminoetil)amino]piridin-3-carbonitrilo (Ejemplo 9A) y 0,125 ml (3,5 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina se dispusieron en 1 ml de DMSO. Se calentó en el microondas a 130 °C durante 30 min. Se obtuvieron después de la purificación del producto bruto mediante HPLC preparativa (procedimiento 11) 45 mg (68 % del valor teórico) del producto en forma de sólido.

EMCL (procedimiento 3): $R_t = 1,63$ min ($m/z = 565$ ($M+H$)⁺)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 10,21$ (a, 1H), 8,37 (t, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,38 (a, 1H), 7,20 (s, 1H), 5,82 (a, 1H), 3,74 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 3,47 (m, 4H), 3,16 (m, 4H), 2,41 (m, 1H), 2,27 (m, 4H), 1,32 (d, 6H).

Ejemplo 3

6-[[2-({7-(2,4-diclorofenil)-2-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-il}amino)etil]amino]piridin-3-carbonitrilo



5

Se dispusieron 50 mg (0,12 mmoles) de clorhidrato de 5-cloro-7-(2,4-diclorofenil)-2-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina (Ejemplo 40A), 28 mg (0,14 mmoles) de diclorhidrato de 6-[(2-aminoetil)amino]piridin-3-carbonitrilo (Ejemplo 2A) y 0,125 ml (3,5 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina en 1 ml de DMSO. Se calentó en el microondas a 130 °C durante 30 min. Se obtuvieron después de la purificación del producto bruto mediante HPLC preparativa (procedimiento 11) 48 mg (74 % del valor teórico) del producto en forma de sólido.

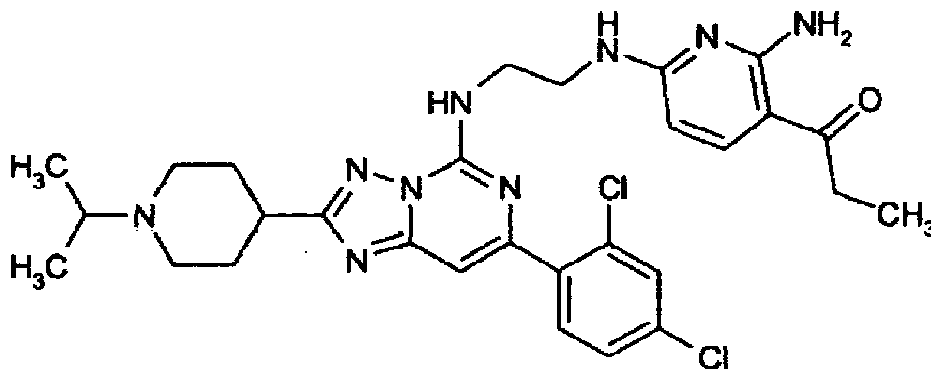
10

EMCL (procedimiento 8): $R_t = 1,06$ min ($m/z = 550$ ($M+H$)⁺)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 10,17$ (a, 1H), 8,36 (m, 2H), 7,88 (a, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,60-7,49 (m, 4H), 7,18 (s, 1H), 6,50 (a, 1H), 3,72 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 3,48 (m, 4H), 3,29-3,11 (m, 4H), 2,41 (m, 1H), 2,26 (m, 4H), 1,32 (d, 6H).

Ejemplo 4

1-(2-amino-6-[[2-({7-(2,4-diclorofenil)-2-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-il}amino)etil]amino]piridin-3-il)propan-1-ona



20

Se dispusieron 30 mg (0,07 mmoles) de clorhidrato de 5-cloro-7-(2,4-diclorofenil)-2-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina (Ejemplo 40A), 21 mg (0,09 mmoles) de clorhidrato de 1-{2-amino-6-[(2-aminoetil)amino]piridin-3-il}propan-1-ona (Ejemplo 25A) y 75 μ l (0,4 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina en 1 ml de DMSO. Se calentó en el microondas a 120 °C durante 30 min. Se obtuvieron después de la purificación del producto bruto mediante HPLC preparativa (procedimiento 11) 21 mg (50 % del valor teórico) del producto en forma de sólido.

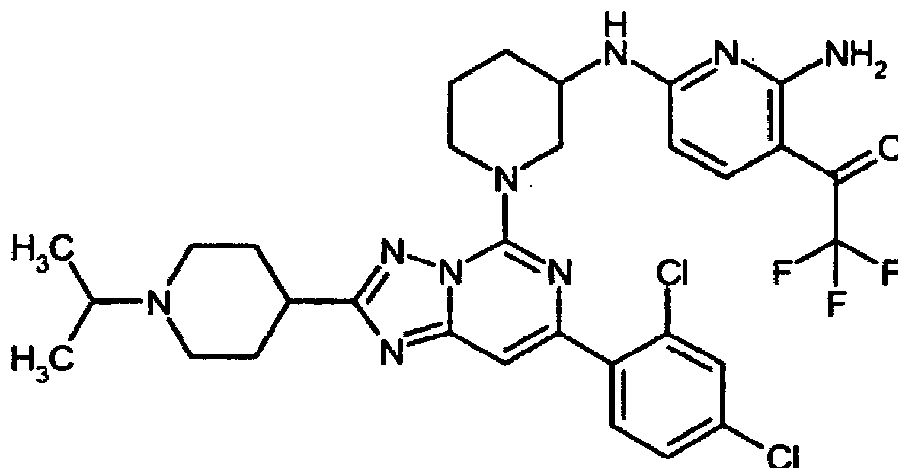
25

EMCL (procedimiento 6): $R_t = 1,19$ min ($m/z = 596$ ($M+H$)⁺)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 10,06$ (a, 1H), 8,36 (a, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 5,75 (a, 1H), 3,90-3,71 (m, 4H), 3,49 (m, 4H), 3,27-3,12 (m, 4H), 2,74 (m, 2H), 2,40 (m, 1H), 2,33-2,16 (m, 4H), 1,33 (d, 6H), 1,06 (t, 3H).

Ejemplo 5

1-{2-amino-6-[(1-{7-(2,4-diclorofenil)-2-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il][1,2,4]triazolo[1,5-c]-pirimidin-5-il]piperidin-3-il)amino]piridin-3-il}-2,2,2-trifluoroetanona



5

Se dispusieron 30 mg (0,07 mmoles) de 5-cloro-7-(2,4-diclorofenil)-2-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il][1,2,4]triazolo-[1,5-c]pirimidina, 28 mg (0,09 mmoles) de clorhidrato de 1-[2-amino-6-(piperidin-3-ilamino)piridin-3-il]-2,2,2-trifluoroetanona (Ejemplo 22A) y 75 μ l (0,4 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina en 1 ml de DMSO. Se calentó en el microondas a 120 °C durante 30 min. Se obtuvieron después de la purificación del producto bruto mediante HPLC preparativa (procedimiento 11) 20 mg (42 % del valor teórico) del producto en forma de sólido.

10

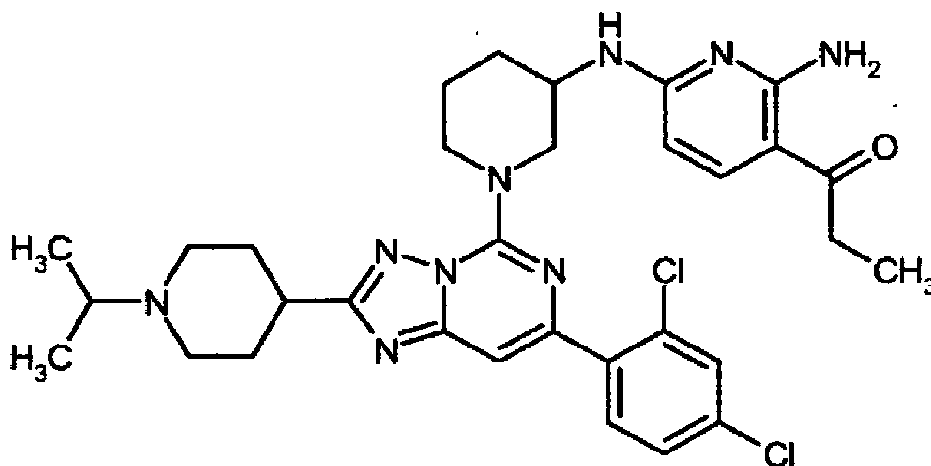
EMCL (procedimiento 9): $R_t = 2,16$ min ($m/z = 676$ ($M+H$)⁺)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 9,59$ (a, 1H), 8,51 (a, 1H), 8,02 (a, 1H), 7,77-7,67 (m, 3H), 7,54-7,47 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 5,95 (d, 1H), 4,36-4,23 (m, 2H), 3,48 (m, 1H), 3,41 (m, 2H), 3,22-3,04 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 1,72 (m, 1H), 1,29 (d, 6H). Algunas señales adicionales están ocultas bajo la señal ancha de agua.

15

Ejemplo 6

1-{2-amino-6-[(1-{7-(2,4-difluorofenil)-2-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il][1,2,4]triazolo[1,5-c]-pirimidin-5-il]piperidin-3-il)amino]piridin-3-il}propan-1-ona



20

Se dispusieron 30 mg (0,07 mmoles) de 5-cloro-7-(2,4-diclorofenil)-2-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il][1,2,4]triazolo-[1,5-c]pirimidina, 24 mg (0,09 mmoles) de clorhidrato de 1-[2-amino-6-(piperidin-3-ilamino)piridin-3-il]propan-1-ona (Ejemplo 27A) y 75 μ l (0,4 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina en 1 ml de DMSO. Se calentó en el microondas a 120 °C durante 30 min. Se obtuvieron después de la purificación del producto bruto mediante HPLC preparativa (procedimiento 11) 20 mg (42 % del valor teórico) del producto en forma de sólido.

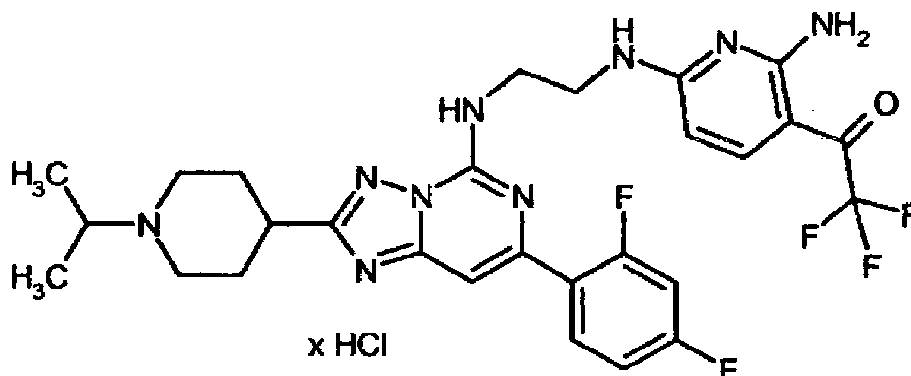
25

EMCL (procedimiento 6): $R_t = 1,35$ min ($m/z = 636$ ($M+H$)⁺)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 9,84$ (a, 1H), 7,90 (a, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 5,96 (a, 1H), 4,45-4,27 (a, 2H), 4,20-4,03 (a, 2H), 3,51-3,38 (m, 4H), 3,10 (m, 4H), 2,79 (m, 2H), 2,29-1,96 (m, 8H), 1,77 (m, 2H), 1,29 (d, 6H), 1,06 (t, 3H).

Ejemplo 7

clorhidrato de 1-(2-amino-6-[[2-({7-(2,4-difluorofenil)-2-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-il]amino)etil]amino]piridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetanona



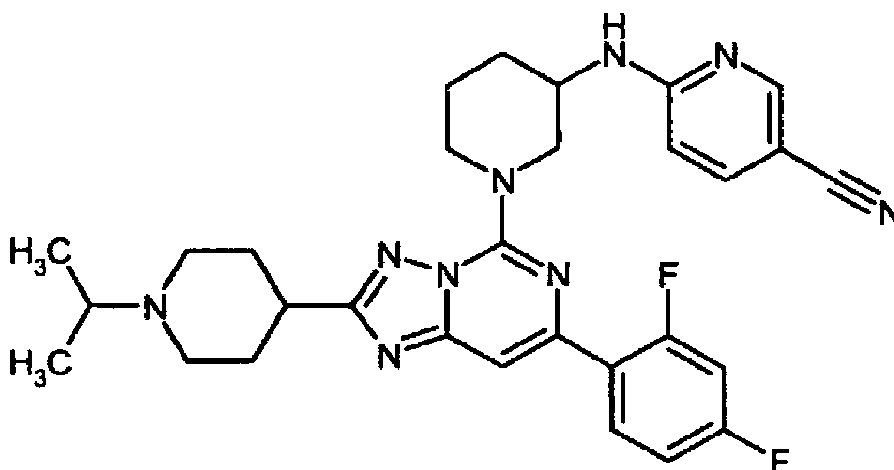
- 5 Se dispusieron 55 mg (0,14 mmoles) de clorhidrato de 5-cloro-7-(2,4-difluorofenil)-2-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il][1,2,4]triazolo-[1,5-c]pirimidina (Ejemplo 53A), 48,9 mg (0,17 mmoles) de clorhidrato de 1-{2-amino-6-[(2-aminoetil)amino]piridin-3-il}-2,2,2-trifluoroetanona (Ejemplo 13A) y 0,147 ml (0,84 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina en 1 ml de DMSO. Se calentó en el microondas a 130 °C durante 30 min. Se obtuvieron después de la purificación del producto bruto mediante HPLC preparativa (procedimiento 11) 21 mg (23 % del valor teórico) del producto en forma de sólido.

EMCL (procedimiento 3): $R_t = 1,71$ min ($m/z = 604$ ($M+H$)⁺)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 10,12$ (s, a, 1H), 8,29 (t, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,29-7,43 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,99 (t, 1H), 5,81 (d, 1H), 3,87 (m, 2H), 3,69 (m, 2H), 3,42-3,55 (m, 4H), 3,08-3,28 (m, 4H), 2,35-2,41 (m, 1H), 2,13-2,31 (m, 4H), 1,31 (d, 6H).

Ejemplo 8

6-[(1-{7-(2,4-difluorofenil)-2-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-il]piperidin-3-il)amino]piridin-3-carbonitrilo



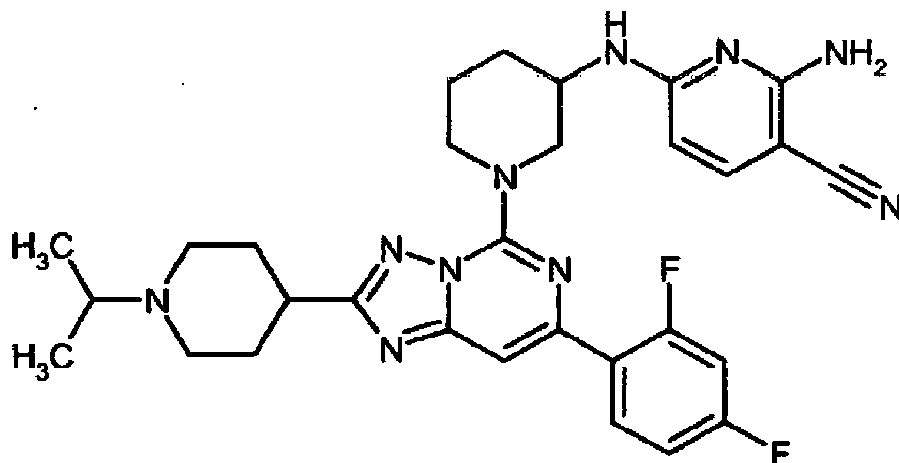
- 20 Se dispusieron 80 mg (0,2 mmoles) de clorhidrato de 5-cloro-7-(2,4-difluorofenil)-2-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il][1,2,4]triazolo-[1,5-c]pirimidina (Ejemplo 53A), 60,9 mg (0,25 mmoles) de clorhidrato de 6-(piperidin-3-ilamino)piridin-3-carbonitrilo (Ejemplo 19A) y 0,21 ml (1,23 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina en 1 ml de DMSO. Se calentó en el microondas a 130 °C durante 30 min. Se obtuvieron después de la purificación del producto bruto mediante HPLC preparativa (procedimiento 11) 39 mg (33 % del valor teórico) del producto en forma de sólido.

EMCL (procedimiento 9): $R_t = 1,83$ min ($m/z = 558$ ($M+H$)⁺)

- 25 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 8,38$ (d, 1H), 8,13 (dd, 1H), 7,61 (t, 1H), 7,38-7,45 (m, 2H), 7,23 (dt, 1H), 6,52 (d, 1H), 4,36-4,45 (m, 1H), 4,13-4,28 (m, 2H), 3,87-3,98 (m, 1H), 2,82 (d, 2H), 2,6-2,72 (m, 3H), 2,18-2,28 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,6-1,78 (m, 4H), 0,98 (d, 6H).

Ejemplo 9

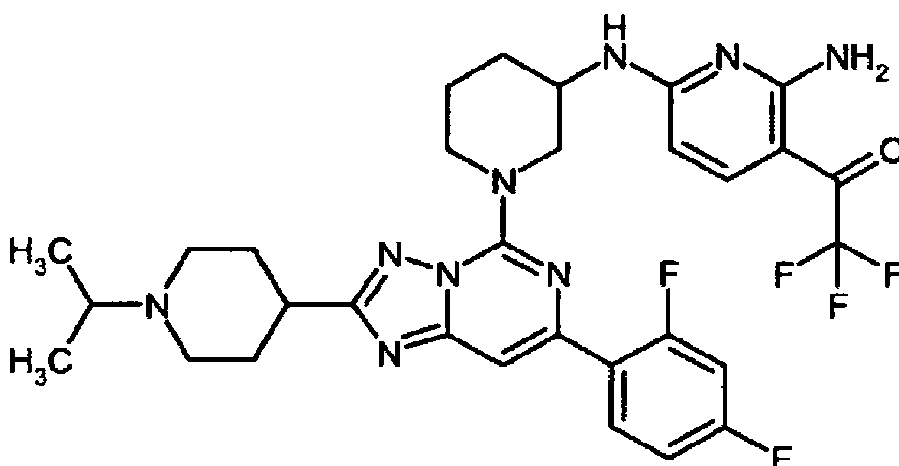
2-amino-6-[(1-{7-(2,4-difluorofenil)-2-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il][1,2,4]triazolo[1,5-c]-pirimidin-5-il}piperidin-3-il)amino]piridin-3-carbonitrilo



- 5 Se dispusieron 80 mg (0,2 mmoles) de clorhidrato de 5-cloro-7-(2,4-difluorofenil)-2-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina (Ejemplo 53A), 69,1 mg (0,25 mmoles) de clorhidrato de 2-amino-6-(piperidin-3-ilamino)piridin-3-carbonitrilo (Ejemplo 20A) y 0,213 ml (1,23 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina en 1 ml de DMSO. Se calentó en el microondas a 130 °C durante 30 min. Se obtuvieron después de la purificación del producto bruto mediante HPLC preparativa (procedimiento 11) 34 mg (28 % del valor teórico) del producto en forma de sólido.
- 10 EMCL (procedimiento 9): $R_t = 1,79$ min ($m/z = 573$ ($M+H$)⁺)
 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 8,11$ (dd, 1H), 7,36-7,45 (m, 2H), 7,19-7,3 (m, 2H), 7,04-7,16 (s, a, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,76 (s, a, 1H), 4,08-4,45 (m, a, 3H), 3,78-3,95 (m, a, 2H), 2,79-2,88 (m, 3H), 2,65-2,77 (m, 2H), 2,25 (t, 2H), 1,89-2,04 (m, 4H), 1,6-1,78 (m, 4H), 0,99 (d, 6H).

Ejemplo 10

- 15 1-{2-amino-6-[(1-{7-(2,4-difluorofenil)-2-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il][1,2,4]triazolo[1,5-c]-pirimidin-5-il}piperidin-3-il)amino]piridin-3-il}-2,2,2-trifluoroetanona 3-



- 20 Se dispusieron 80 mg (0,2 mmoles) de 5-cloro-7-(2,4-difluorofenil)-2-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina, 81,2 mg (0,24 mmoles) de clorhidrato de 1-[2-amino-6-(piperidin-3-ilamino)piridin-3-il]-2,2,2-trifluoroetanona (Ejemplo 22A) y 0,213 ml (1,23 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina en 1 ml de DMSO. Se calentó en el microondas a 130 °C durante 30 min. Se obtuvieron después de la purificación del producto bruto mediante HPLC preparativa (procedimiento 11) 56 mg (42 % del valor teórico) del producto en forma de sólido.
- 25 EMCL (procedimiento 3): $R_t = 1,84$ min ($m/z = 644$ ($M+H$)⁺)
 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 8,52$ (s, a, 1H), 8,12 (dd, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,65 (s, a, 1H), 7,36-7,49 (m, 3H), 7,18 (t, 1H), 5,88 (d, 1H), 4,33-4,51 (m, a, 2H), 4,07-4,22 (m, 2H), 3,44-3,57 (m, 1H), 2,7-2,81 (m, 2H), 2,58-2,69 (m, 2H), 2,08-2,2 (m, 2H), 1,99-2,09 (m, 2H), 1,82-1,94 (m, 2H), 1,57-1,78 (m, 4H), 0,94 (d, 6H).

La separación de enantiómeros de 1-{2-amino-6-[(1-{7-(2,4-difluorofenil)-2-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il][1,2,4]triazolo[1,5-c]-pirimidin-5-il}piperidin-3-il)amino]piridin-3-il}-2,2,2-trifluoroetanona racémica (Ejemplo 10) se

llevó a cabo en las siguientes condiciones:

Una muestra del Ejemplo 10 (46 mg) se disolvió en 2-propanol y se cromatografió a través de una columna Daicel Chiralpak AS-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm (caudal: 15 ml/min; detección a 220 nm; volumen de inyección: 1000 μ l; eluyente: iso-hexano:2-propanol + 0,2 % de dietilamina (70:30), temperatura: 40 °C). Se aislaron dos fracciones:

5 **Ejemplo Ent-A-10:** se aislaron 14 mg de producto en > 99 % ee.

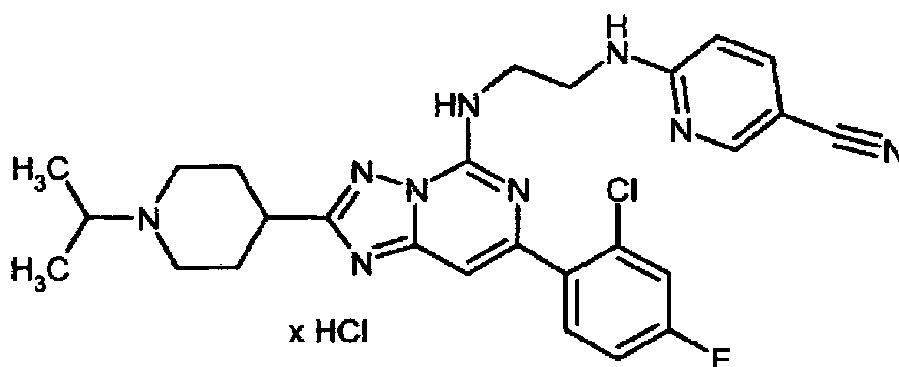
Tiempo de retención 4,25 min

Ejemplo Ent-B-10: se aislaron 20 mg de producto en > 99 % ee.

Tiempo de retención 6,01 min

Ejemplo 11

10 clorhidrato de 6-[[2-((7-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-il)amino)etil]amino]piridin-3-carbonitrilo

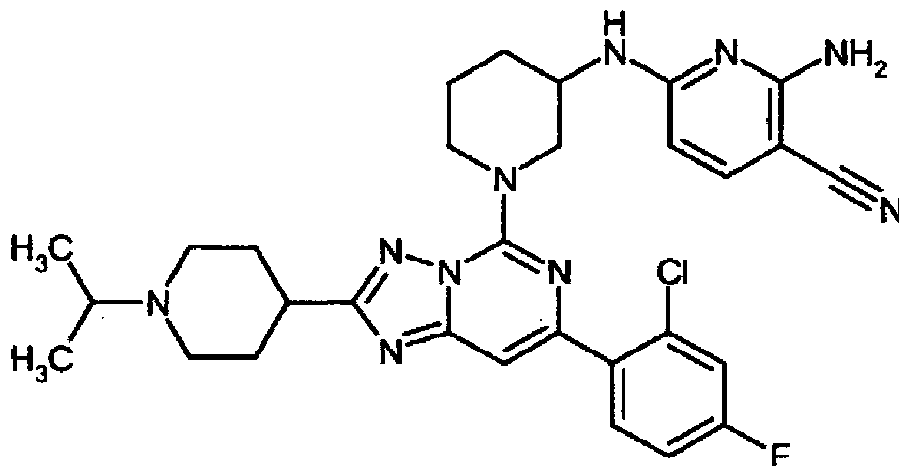


15 Se dispusieron 55 mg (0,11 mmoles) de clorhidrato de 5-cloro-7-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il][1,2,4]-triazolo[1,5-c]pirimidina (Ejemplo 52A), 27,3 mg (0,14 mmoles) de clorhidrato de 6-[(2-aminoetil)amino]piridin-3-carbonitrilo (Ejemplo 2A) y 0,12 ml (0,69 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina en 1 ml de DMSO. Se calentó en el microondas a 130 °C durante 30 min. Se obtuvieron después de la purificación del producto bruto mediante HPLC preparativa (procedimiento 11) 28 mg (43 % del valor teórico) del producto en forma de sólido. EMCL (procedimiento 8): $R_t = 1,01$ min ($m/z = 534$ ($M+H$)⁺)

20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 10,19$ (s, a, 1H), 8,3-8,39 (m, 1H), 7,93 (s, a, 1H), 7,51-7,67 (m, 3H), 7,26-7,36 (dt, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,50 (s, a, 1H), 3,71 (m, 2H), 3,63 (m, 2H), 3,42-3,53 (m, 2H), 3,3-3,4 (m, 1H), 3,1-3,29 (m, 3H), 2,38-2,43 (m, 1H), 2,18-2,32 (m, 4H), 1,31 (d, 6H).

Ejemplo 12

2-amino-6-[[1-((7-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-il)piperidin-3-il)amino]piridin-3-carbonitrilo



25 Se dispusieron 80 mg (0,17 mmoles) de clorhidrato de 5-cloro-7-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il][1,2,4]-triazolo[1,5-c]pirimidina (Ejemplo 52A), 56,3 mg (0,2 mmoles) de clorhidrato de 2-amino-6-(piperidin-3-

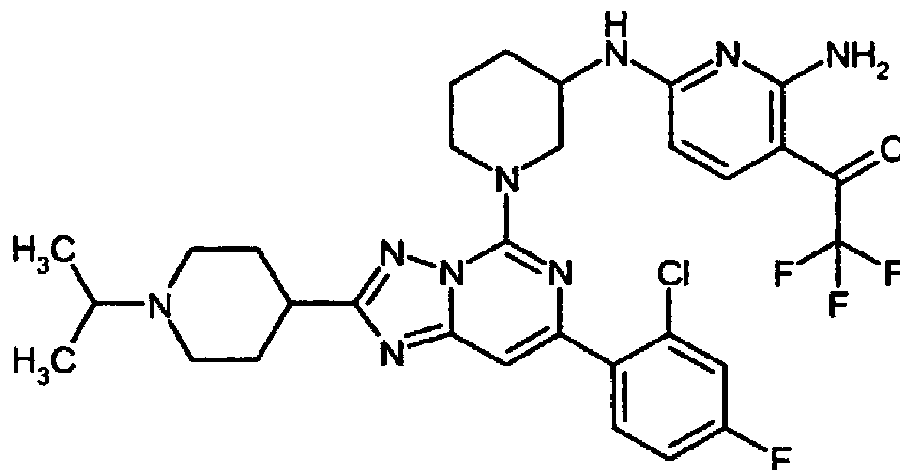
ilamino)piridin-3-carbonitrilo (Ejemplo 20A) y 0,17 ml (0,99 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina en 1 ml de DMSO. Se calentó en el microondas a 130 °C durante 30 min. Se obtuvieron después de la purificación del producto bruto mediante HPLC preparativa (procedimiento 11) 47 mg (44 % del valor teórico) del producto en forma de sólido.

EMCL (procedimiento 3): $R_t = 1,66$ min ($m/z = 589$ ($M+H$)⁺)

5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 9,87$ (s, a, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,3-7,4 (m, 3H), 5,85 (s, a, 1H), 4,2-4,6 (m, 4H), 4,7-4,9 (m, 2H), 3,4-3,54 (m, 3H), 3,05-3,20 (m, 3H), 2,29-2,36 (m, 1H), 2,17-2,28 (m, 2H), 2,06-2,17 (m, 2H), 1,92-2,06 (m, 2H), 1,62-1,76 (m, 2H), 1,31 (d, 6H).

Ejemplo 13

10 1-{2-amino-6-[(1-{7-(2-cloro-fluorofenil)-2-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-il]piperidin-3-il)amino]piridin-3-il}-2,2,2-trifluoroetanona



Se dispusieron 80 mg (0,17 mmoles) de clorhidrato de 5-cloro-7-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il][1,2,4]-triazolo[1,5-c]pirimidina, 64,9 mg (0,2 mmoles) de clorhidrato de 1-[2-amino-6-(piperidin-3-ilamino)-piridin-3-il]-2,2,2-trifluoroetanona (Ejemplo 22A) y 0,17 ml (0,99 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina en 1 ml de DMSO. Se calentó en el microondas a 130 °C durante 30 min. Se obtuvieron después de la purificación del producto bruto mediante HPLC preparativa (procedimiento 11) 32 mg (28 % del valor teórico) del producto en forma de sólido.

EMCL (procedimiento 3): $R_t = 1,84$ min ($m/z = 660$ ($M+H$)⁺)

15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 8,50$ (s, a, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,64 (s, a, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,27-7,38 (m, 2H), 5,91 (d, 1H), 4,2-4,4 (m, a, 3H), 4,02-4,13 (m, 1H), 3,87-3,97 (m, 1H), 2,7-2,8 (m, 2H), 2,6-2,7 (m, 2H), 2,09-2,2 (m, 2H), 1,95-2,08 (m, 2H), 1,82-1,93 (m, 2H), 1,58-1,77 (m, 4H), 0,94 (d, 6H).

La separación de enantiómeros de 1-{2-amino-6-[(1-{7-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-il]piperidin-3-il)amino]piridin-3-il}-2,2,2-trifluoroetanona racémica (Ejemplo 13) se llevó a cabo en las siguientes condiciones:

25 Una muestra del Ejemplo 13 (22 mg) se disolvió en 1 ml de 2-propanol y se cromatografió a través de una columna Daicel Chiralpak AS-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm (caudal: 15 ml/min; detección a 220 nm; volumen de inyección: 1000 μ l; eluyente: *iso*-hexano:2-propanol + 0,2 % de dietilamina (70:30), temperatura: 40 °C). Se aislaron dos fracciones:

Ejemplo Ent-A-13: se aislaron 12 mg del producto en > 99 % ee

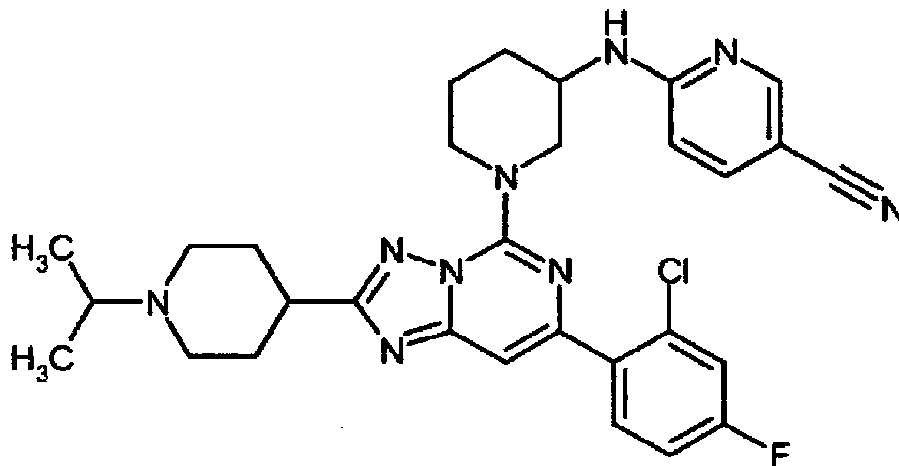
Tiempo de retención 4,62 min

Ejemplo Ent-B-13: se aislaron 17 mg de producto en >99 % ee

30 Tiempo de retención 7,67 min

Ejemplo 14

6-[(1-{7-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-il}piperidin-3-il)amino]piridin-3-carbonitrilo



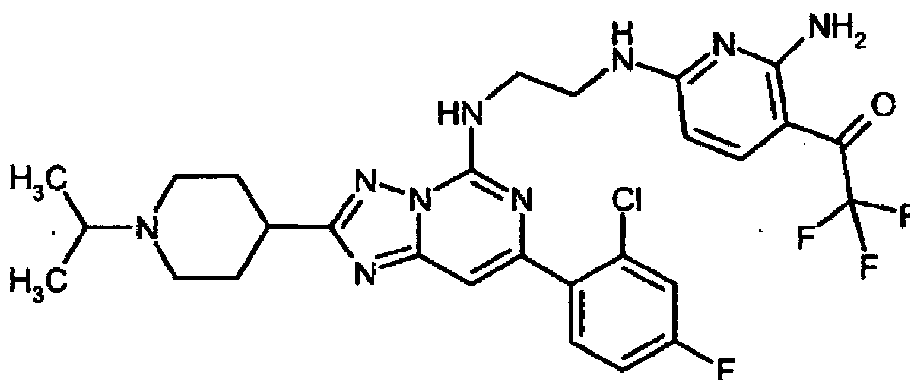
- 5 Se dispusieron 80 mg (0,2 mmoles) de clorhidrato de 5-cloro-7-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina (Ejemplo 52A), 50 mg (0,2 mmoles) de clorhidrato de 6-(piperidin-3-ilamino)piridin-3-carbonitrilo (Ejemplo 19A) y 0,17 ml (0,99 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina en 1 ml de DMSO. Se calentó en el microondas a 130 °C durante 30 min. Se obtuvieron después de la purificación del producto bruto mediante HPLC preparativa (procedimiento 11) 39 mg (37 % del valor teórico) del producto en forma de sólido.

10 EMCL (procedimiento 9): $R_t = 1,87$ min ($m/z = 574$ ($M+H$)⁺)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 9,78$ (s, a, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,53-7,67 (m, 3H), 7,3-7,4 (m, 2H), 6,53 (d, 1H), 4,2-4,5 (m, 3H), 4,14 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,25-3,4 (m, 2H), 3,08-3,2 (m, 3H), 2,25-2,36 (m, 1H), 1,93-2,24 (m, 5H), 1,63-1,78 (m, 2H), 1,30 (d, 6H).

Ejemplo 15

- 15 1-(2-amino-6-[(2-{7-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-il}amino)etil]amino)piridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetanona



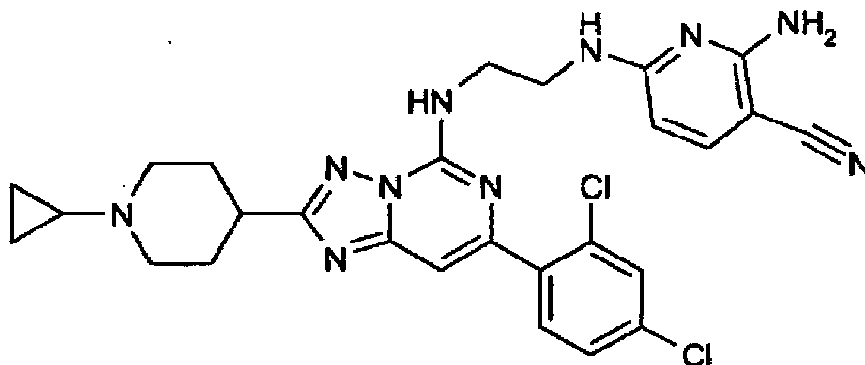
- 20 Se dispusieron 55 mg (0,11 mmoles) de clorhidrato de 5-cloro-7-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina (Ejemplo 52A), 39,9 mg (0,14 mmoles) de clorhidrato de 1-{2-amino-6-[(2-aminoetil)amino]piridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetanona (Ejemplo 13A) y 0,12 ml (0,69 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina en 1 ml de DMSO. Se calentó en el microondas a 130 °C durante 30 min. Se obtuvieron después de la purificación del producto bruto mediante HPLC preparativa (procedimiento 11) 58 mg (81 % del valor teórico) del producto en forma de sólido.

EMCL (procedimiento 3): $R_t = 1,74$ min ($m/z = 620$ ($M+H$)⁺)

- 25 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 8,52$ (s, a, 1H), 8,24 (t, 1H), 8,09 (t, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,53 (dd, 2H), 7,44 (dd, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,22 (dt, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,87 (d, 1H), 3,7-3,78 (m, 2H), 3,62-3,70 (m, 2H), 3,2-3,5 (m, 3H), 2,8-2,9 (m, 3H), 2,66-2,75 (m, 1H), 2,21-2,31 (m, 2H), 0,99 (d, 6H).

Ejemplo 16

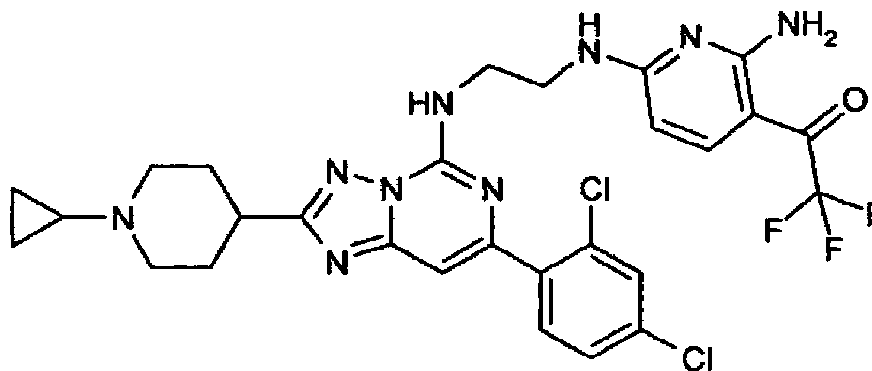
2-amino-6-[(2-{[2-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-7-(2,4-diclorofenil)][1,2,4]triazolo[1,5-c]-pirimidin-5-il]amino}etil)amino]piridin-3-carbonitrilo



- 5 Se dispusieron 50 mg (0,12 mmoles) de clorhidrato de 5-cloro-7-(2,4-diclorofenil)-2-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-[1,2,4]-triazolo[1,5-c]pirimidina (Ejemplo 45A), 30 mg (0,14 mmoles) de diclorhidrato de 2-amino-6-[(2-aminoetil)amino]piridin-3-carbonitrilo (Ejemplo 9A) y 0,125 ml (3,5 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina en 1 ml de DMSO. Se calentó en el microondas a 130 °C durante 30 min. Se obtuvieron después de la purificación del producto bruto mediante HPLC preparativa (procedimiento 11) 43 mg (64 % del valor teórico) del producto en forma de sólido.
- 10 EMCL (procedimiento 8): $R_t = 1,03$ min ($m/z = 563$ ($M+H$)⁺)
 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 10,46$ (a, 1H), 8,37 (t, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,62-7,58 (m, 2H), 7,51 (dd, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 5,83 (a, 1H), 3,72 (m, 4H), 3,61 (m, 2H), 3,45 (m, 1H), 3,39-3,18 (m, 4H), 2,82 (m, 1H), 2,39-2,16 (m, 4H), 1,16 (m, 2H), 0,83 (m, 2H).

Ejemplo 17

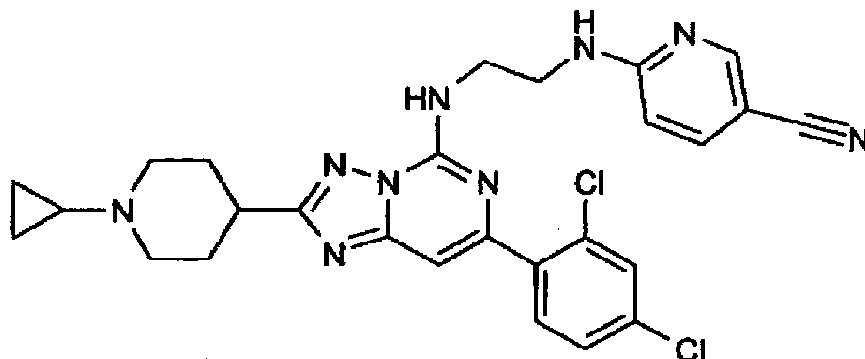
- 15 1-{2-amino-6-[(2-{[2-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-7-(2,4-diclorofenil)][1,2,4]triazolo[1,5-c]-pirimidin-5-il]amino}etil)amino]piridin-3-il}-2,2,2-trifluoroetanona



- Se dispusieron 50 mg (0,12 mmoles) de clorhidrato de 5-cloro-7-(2,4-diclorofenil)-2-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-[1,2,4]-triazolo[1,5-c]pirimidina (Ejemplo 45A), 92 mg (0,71 mmoles) de clorhidrato de 1-{2-amino-6-[(2-aminoetil)amino]piridin-3-il}-2,2,2-trifluoroetanona (Ejemplo 13A) y 0,125 ml (3,5 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina en 1 ml de DMSO. Se calentó en el microondas a 130 °C durante 30 min. Se obtuvieron después de la purificación del producto bruto mediante HPLC preparativa (procedimiento 11) 59 mg (78 % del valor teórico) del producto en forma de sólido.
- 20 EMCL (procedimiento 8): $R_t = 1,17$ min ($m/z = 634$ ($M+H$)⁺)
 25 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 10,88$ (a, 1H), 8,38 (t, 1H), 7,66-7,57 (m, 2H), 7,50 (dd, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,21 (s, 1H), 5,90 (d, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,46-3,17 (m, 4H), 2,80 (m, 1H), 2,39 (m, 1H), 2,26 (m, 4H), 1,24 (m, 2H), 0,81 (m, 2H).

Ejemplo 18

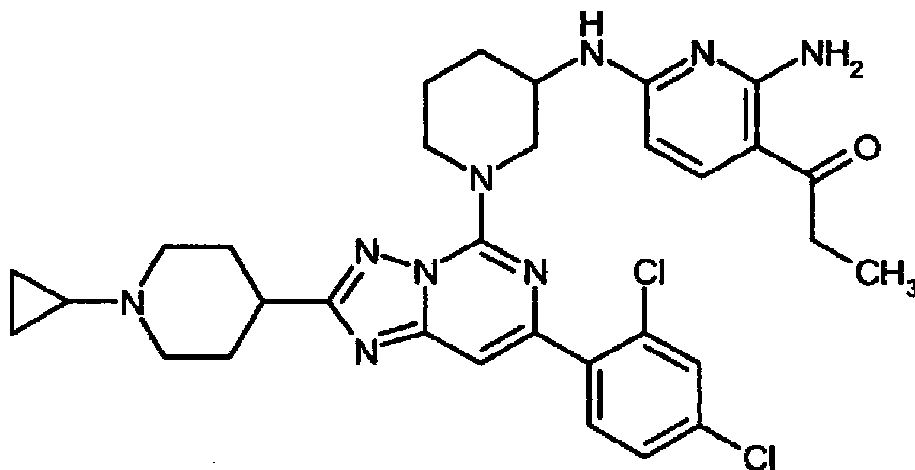
6-[(2-[(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-7-(2,4-diclorofenil)[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-il]-amino)etil]amino]piridin-3-carbonitrilo



- 5 Se dispusieron 21 mg (0,10 mmoles) de clorhidrato de 5-cloro-7-(2,4-diclorofenil)-2-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-[1,2,4]triazolo-[1,5-c]pirimidina (Ejemplo 45A), 40 mg (0,10 mmoles) de clorhidrato de 6-[(2-aminoetil)-amino]piridin-3-carbonitrilo (Ejemplo 2A) y 0,10 ml (0,57 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina en 1 ml de DMSO. Se calentó en el microondas a 130 °C durante 30 min. Se obtuvieron después de la purificación del producto bruto mediante HPLC preparativa (procedimiento 11) 32 mg (62 % del valor teórico) del producto en forma de sólido.
- 10 EMCL (procedimiento 8): $R_t = 1,05$ min ($m/z = 548$ ($M+H$)⁺)
 RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 10,57$ (a, 1H), 8,38 (m, 2H), 7,95 (a, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,60-7,49 (m, 3H), 7,17 (s, 1H), 6,51 (a, 1H), 3,74 (m, 2H), 3,62 (m, 4H), 3,44 (m, 1H), 3,31 (m, 2H), 3,22 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,24 (m, 4H), 1,18 (m, 2H), 0,84 (m, 2H).

Ejemplo 19

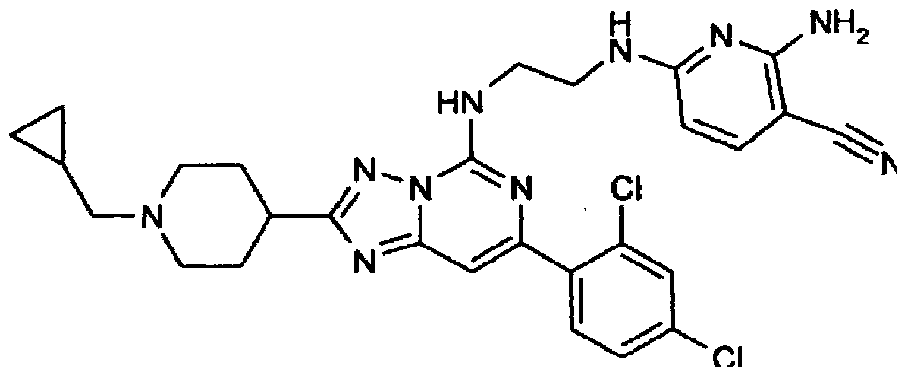
- 15 1-[2-amino-6-({1-[2-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-7-(2,4-diclorofenil)[1,2,4]triazolo[1,5-c]-pirimidin-5-il]piperidin-3-il}amino)piridin-3-il]propan-1-ona



- Se dispusieron 25 mg (0,06 mmoles) de clorhidrato de 5-cloro-7-(2,4-diclorofenil)-2-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-[1,2,4]triazolo-[1,5-c]pirimidina, 20 mg (0,07 mmoles) de clorhidrato de 1-[2-amino-6-(piperidin-3-ilamino)piridin-3-il]propan-1-ona (Ejemplo 27A) y 65 μ l (0,4 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina en 1,25 ml de DMSO. Se calentó en el microondas a 120 °C durante 30 min. Se obtuvieron después de la purificación del producto bruto mediante HPLC preparativa (procedimiento 11) 21 mg (56 % del valor teórico) del producto en forma de sólido.
- 20 EMCL (procedimiento 8): $R_t = 1,12$ min ($m/z = 634$ ($M+H$)⁺)
 RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 10,07$ (a, 1H), 7,88 (a, 1H), 7,74 (a, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,54 (a, 1H), 7,37 (s, 1H), 5,94 (a, 1H), 4,42-3,95 (a, 4H), 3,35-3,10 (m, 4H), 2,80 (m, 2H), 2,28-1,95 (m, 6H), 1,74 (m, 2H), 1,08 (m, 5H), 0,81 (m, 2H).
- 25

Ejemplo 20

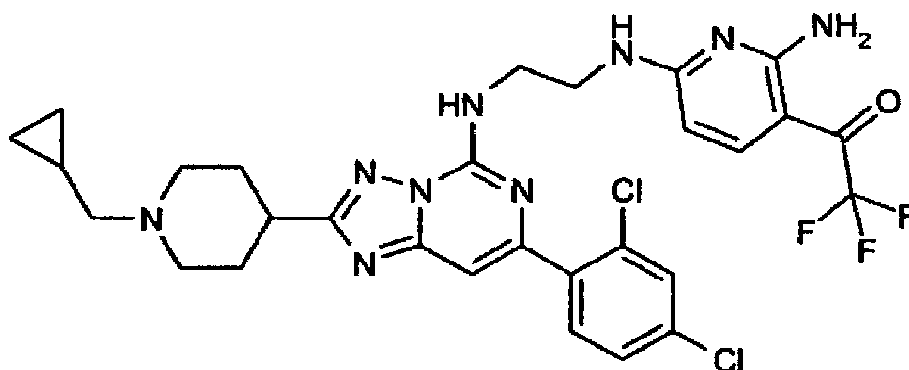
2-amino-6-[[2-({2-[1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-il]-7-(2,4-diclorofenil)[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-il}amino)etil]amino]piridin-3-carbonitrilo



- 5 Se dispusieron 50 mg (0,10 mmoles) de 5-cloro-2-[1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-il]-7-(2,4-diclorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina (Ejemplo 47A), 26 mg (0,12 mmoles) de diclorhidrato de 2-amino-6-[(2-aminoetil)amino]piridin-3-carbonitrilo (Ejemplo 9A) y 0,110 ml (0,6 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina en 1 ml de DMSO. Se calentó en el microondas a 130 °C durante 30 min. Se obtuvieron después de la purificación del producto bruto mediante HPLC preparativa (procedimiento 11) 35 mg (59 % del valor teórico) del producto en forma de sólido.
- 10 EMCL (procedimiento 8): $R_t = 1,06$ min ($m/z = 577$ ($M+H$)⁺)
 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 10,18$ (a, 1H), 8,36 (t, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 5,82 (a, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,15 (m, 3H), 2,98 (m, 2H), 2,36-2,12 (m, 4H), 1,15 (m, 1H), 0,67 (m, 2H), 0,42 (m, 2H). Otros H quedan ocultos bajo la señal ancha de agua.

Ejemplo 21

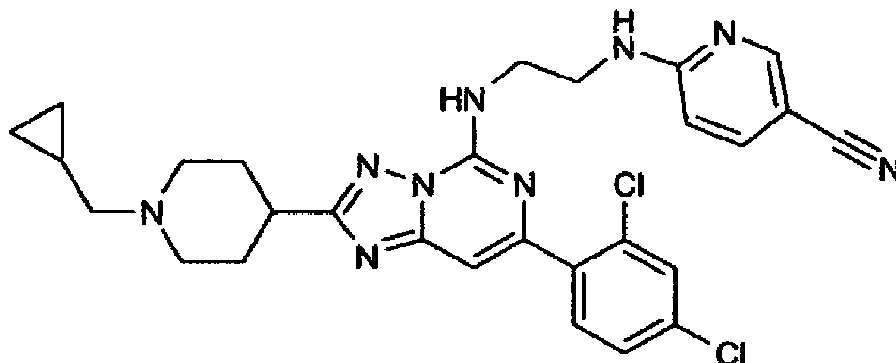
- 15 1-(2-amino-6-[[2-({2-[1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-il]-7-(2,4-diclorofenil)[1,2,4]triazolo-[1,5-c]pirimidin-5-il}amino)etil]amino]piridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetanona



- Se dispusieron 50 mg (0,10 mmoles) de 5-cloro-2-[1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-il]-7-(2,4-diclorofenil)[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina (Ejemplo 47A), 35 mg (0,12 mmoles) de clorhidrato de 1-{2-amino-6-[(2-aminoetil)-amino]piridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetanona (Ejemplo 13A) y 0,110 ml (0,6 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina en 1 ml de DMSO. Se calentó en el microondas a 130 °C durante 30 min. Se obtuvieron después de la purificación del producto bruto mediante HPLC preparativa (procedimiento 11) 32 mg (48 % del valor teórico) del producto en forma de sólido.
- 20 EMCL (procedimiento 6): $R_t = 1,52$ min ($m/z = 648$ ($M+H$)⁺)
 25 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 10,43$ (a, 1H), 8,67 (a, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,20 (s, 1H), 5,88 (d, 1H), 3,79 (m, 2H), 3,67 (m, 4H), 3,48 (m, 1H), 3,14 (m, 3H), 3,00 (m, 2H), 2,43-2,17 (m, 4H), 1,16 (m, 1H), 0,67 (dd, 2H), 0,43 (dd, 2H).

Ejemplo 22

6-{{2-((2-[1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-il]-7-(2,4-diclorofenil)[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-il)amino)etil}amino}piridin-3-carbonitrilo



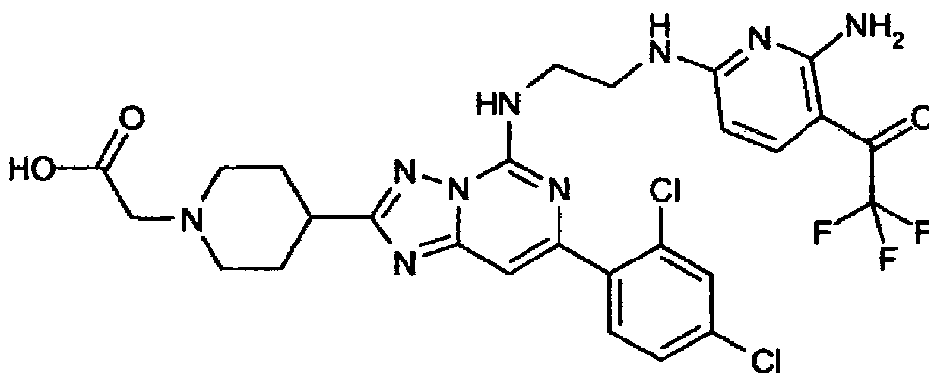
- 5 Se dispusieron 50 mg (0,10 mmoles) de 5-cloro-2-[1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-il]-7-(2,4-diclorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina (Ejemplo 47A), 25 mg (0,12 mmoles) de clorhidrato de 6-[(2-aminoetil)amino]-piridin-3-carbonitrilo (Ejemplo 2A) y 0,110 ml (0,6 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina en 1 ml de DMSO. Se calentó en el microondas a 130 °C durante 30 min. Se obtuvieron después de la purificación del producto bruto mediante HPLC preparativa (procedimiento 11) 22 mg (38 % del valor teórico) del producto en forma de sólido.

10 EMCL (procedimiento 8): $R_t = 1,11$ min ($m/z = 562$ ($M+H$)⁺)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 10,22$ (a, 1H), 8,35 (m, 2H), 7,84 (a, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,17 (s, 1H), 6,50 (a, 1H), 3,74 (m, 2H), 3,65 (m, 4H), 3,48 (m, 1H), 3,15 (m, 3H), 3,01 (m, 2H), 2,44-2,12 (m, 5H), 1,16 (m, 1H), 0,70 (m, 2H), 0,42 (dd, 2H).

Ejemplo 23

- 15 ácido (4-{5-[(2-[[6-amino-5-(trifluoroacetil)piridin-2-il]amino)etil]amino]-7-(2,4-diclorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2-il}piperidin-1-il) acético



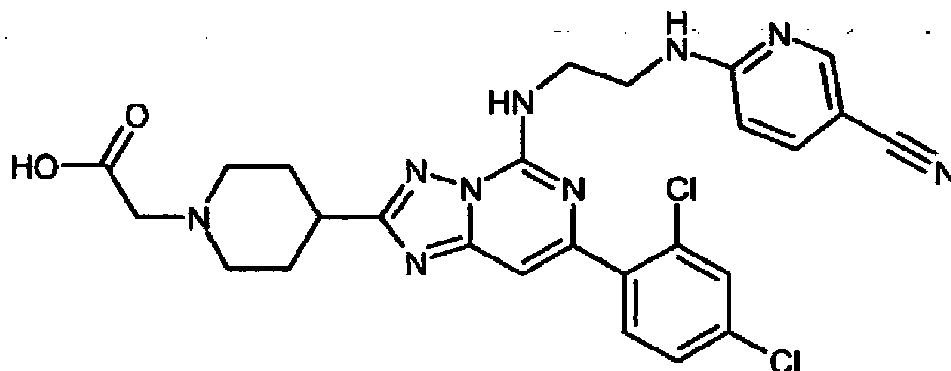
- 130 mg (0,19 mmoles) de acetato de etil-(4-{5-[(2-[[6-amino-5-(trifluoroacetil)piridin-2-il]amino)etil]amino]-7-(2,4-diclorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2-il}piperidin-1-ilo) (Ejemplo 56A) se disolvieron en 1,2-dimetoxietano (7,5 ml) y se mezclaron con agua (5 ml), se añadieron 31 mg (0,76 mmoles) de hidróxido sódico y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. A continuación se concentró mediante liofilización la preparación. Después de la purificación del residuo se obtuvieron mediante HPLC preparativa (procedimiento 11) 60 mg (48 % del valor teórico) del producto en forma de sólido.

20 EMCL (procedimiento 9): $R_t = 2,13$ min ($m/z = 652$ ($M+H$)⁺)

- 25 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 10,32$ (a, 1H), 8,71 (a, 1H), 8,35 (a, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,21 (s, 1H), 5,90 (d, 1H), 3,80 (m, 2H), 3,69 (m, 4H), 3,47 (m, 1H), 3,33-3,15 (m, 3H), 2,43-2,14 (m, 5H).

Ejemplo 24

ácido de {4-[5-({2-[(5-cianopiridin-2-il)amino]etil}amino)-7-(2,4-diclorofenil)[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2-il]piperidin-1-il}acético



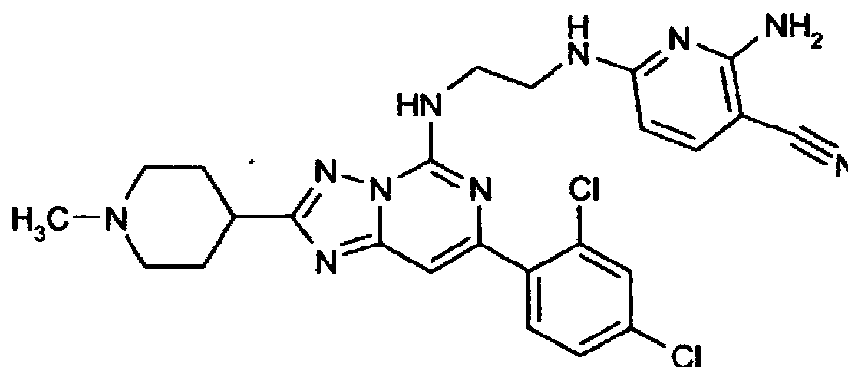
- 5 Se disolvieron 105 mg (0,18 mmoles) de acetato de etil-{4-[5-({2-[(5-cianopiridin-2-il)amino]etil}amino)-7-(2,4-diclorofenil)[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2-il]piperidin-1-ilo} (Ejemplo 57A) en 1,2-dimetoxietano (7,5 ml) y se mezclaron con agua (5 ml), se añadieron 31 mg (0,76 mmoles) de hidróxido sódico y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. A continuación se concentró mediante liofilización la preparación. Después de la purificación del residuo se obtuvieron mediante HPLC preparativa (procedimiento 11) 65 mg (65 % del valor teórico) del producto en forma de sólido.

EMCL (procedimiento 9): $R_t = 1,93$ min ($m/z = 566$ ($M+H$)⁺)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 10,11$ (a, 1H), 8,36 (m, 2H), 7,79 (a, 1H), 7,75s, 1H), 7,60-7,50 (m, 3H), 7,18 (s, 1H), 6,49 (a, 1H), 4,17 (a, 2H), 3,85 (m, 4H), 3,71 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 3,27 (m, 3H), 2,31 (m, 3H), 2,16 (m, 2H).

Ejemplo 25

- 15 2-amino-6-[(2-[(7-(2,4-diclorofenil)-2-(1-metilpiperidin-4-il)[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-il]amino)etil]amino]piridin-3-carbonitrilo



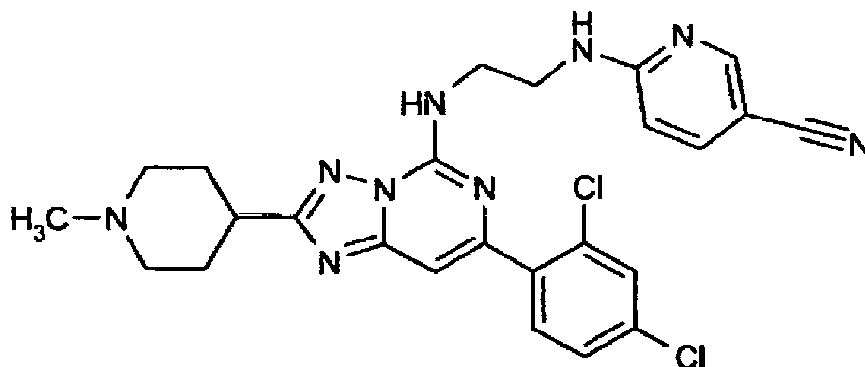
- 20 Se dispusieron 50 mg (0,12 mmoles) de clorhidrato de 5-cloro-7-(2,4-diclorofenil)-2-(1-metilpiperidin-4-il)[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina (Ejemplo 49A), 32 mg (0,15 mmoles) de diclorhidrato de 2-amino-6-[(2-aminoetil)amino]piridin-3-carbonitrilo (Ejemplo 9A) y 0,13 ml (0,75 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina en 1,5 ml de DMSO. Se calentó en el microondas a 130 °C durante 30 min. Se obtuvieron después de la purificación del producto bruto mediante HPLC preparativa (procedimiento 11) 43 mg (64 % del valor teórico) del producto en forma de sólido.

EMCL (procedimiento 8): $R_t = 0,99$ min ($m/z = 537$ ($M+H$)⁺)

- 25 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 10,80$ (a, 1H), 8,38 (t, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 5,81 (a, 1H), 3,70 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,51 (m, 2H), 3,35 (m, 1H), 3,14 (m, 4H), 2,75 (d, 3H), 2,70 (m, 1H), 2,35-2,12 (m, 4H).

Ejemplo 26

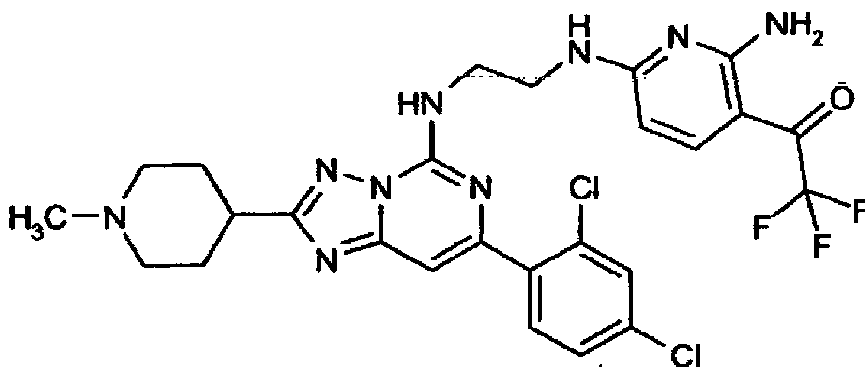
6-[(2-[[7-(2,4-diclorofenil)-2-(1-metilpiperidin-4-il)[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-il]-amino]etil)amino]piridin-3-carbonitrilo



- 5 Se dispusieron 50 mg (0,13 mmoles) de clorhidrato de 5-cloro-7-(2,4-diclorofenil)-2-(1-metilpiperidin-4-il)[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina (Ejemplo 49A), 30 mg (0,15 mmoles) de clorhidrato de 6-[(2-aminoetil)amino]piridin-3-carbonitrilo (Ejemplo 2A) y 0,13 ml (0,76 mmoles) de *N,N*-diisopropiletiamina en 1,5 ml de DMSO. Se calentó en el microondas a 130 °C durante 30 min. Se obtuvieron después de la purificación del producto bruto mediante HPLC preparativa (procedimiento 11) 25 mg (37 % del valor teórico) del producto en forma de sólido.
- 10 EMCL (procedimiento 3): $R_t = 1,57$ min ($m/z = 522$ ($M+H$)⁺)
 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 10,40$ (a, 1H), 8,36 (m, 2H), 7,87 (a, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,63-7,49 (m, 3H), 7,18 (s, 1H), 6,50 (a, 1H), 3,72 (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,54 (m, 2H), 3,39 (m, 1H), 3,15 (m, 4H), 2,2,78 (d, 3H), 2,72 (m, 1H), 2,35-2,05 (m, 4H).

Ejemplo 27

- 15 1-{2-amino-6-[(2-[[7-(2,4-diclorofenil)-2-(1-metilpiperidin-4-il)[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-il]-amino]etil)amino]piridin-3-il}-2,2,2-trifluoroetanona



- 20 Se dispusieron 50 mg (0,13 mmoles) de clorhidrato de 5-cloro-7-(2,4-diclorofenil)-2-(1-metilpiperidin-4-il)[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina (Ejemplo 49A), 43 mg (0,15 mmoles) de clorhidrato de 1-{2-amino-6-[(2-aminoetil)amino]piridin-3-il}-2,2,2-trifluoroetanona (Ejemplo 13A) y 0,130 ml (0,76 mmoles) de *N,N*-diisopropiletiamina en 1,5 ml de DMSO. Se calentó en el microondas a 130 °C durante 30 min. Se obtuvieron después de la purificación del producto bruto mediante HPLC preparativa (procedimiento 11) 52 mg (67 % del valor teórico) del producto en forma de sólido.
- 25 EMCL (procedimiento 8): $R_t = 1,13$ min ($m/z = 608$ ($M+H$)⁺)
 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 10,86$ (a, 1H), 8,65 (a, 1H), 8,38 (m, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,20 (s, 1H), 5,89 (d, 1H), 3,78 (m, 2H), 3,69 (m, 2H), 3,52 (m, 4H), 3,13 (m, 2H), 2,76 (d, 3H), 2,40 (m, 1H), 2,22 (m, 4H).

B) Valoración de la eficacia fisiológica

- 30 La idoneidad de los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento de enfermedades hematológicas se puede mostrar en los siguientes sistemas de ensayo:

Ensayo *in vitro*

Se determina la actividad inhibidora de sustancias eficaces en un ensayo bioquímico. Los constituyentes necesarios para ello se mezclan en una placa de microtitulación negra de 384 pocillos con fondo transparente (empresa Greiner, número de catálogo 781092). Se necesitan por pocillo de la placa de microtitulación de 384 pocillos GSK3 β 5 nM (empresa Upstate, número de catálogo 14-306), sustrato de GSK3 β GSM 40 μ M (secuencia H-RRRPASVPPSPSLSRHS-(pS)-HQRR, empresa Upstate, número de catálogo 2-533), dinucleótido de nicotinamida y adenina NADH 30 μ M (Roche Diagnostics, número de catálogo 10107735), trifosfato de adenosina ATP 50 μ M (empresa Sigma, número de catálogo A7966), fosfoenolpiruvato 2 mM (empresa Roche, número de catálogo 128112), así como aproximadamente 1 U/ml de piruvato cinasa y aproximadamente 1 U/ml de lactato deshidrogenasa que están presentes juntas en una formulación madre (empresa Roche, número de catálogo 10737291001, suspensión con aproximadamente 450 U/ml de actividad de piruvato cinasa, aproximadamente 450 U/ml de actividad de lactato deshidrogenasa en solución de sulfato de amonio 3,2 mM pH 6). Una unidad de piruvato cinasa hace reaccionar 1 μ mol de fosfoenolpiruvato hasta dar piruvato por minuto a pH 7,6 y 37 °C y una 1 unidad de lactato deshidrogenasa reduce 1 μ mol de piruvato hasta dar lactato por minuto a pH 7,5 y 37 °C. El tampón de reacción necesario, en el que se desarrolla la reacción bioquímica, está compuesto de clorhidrato de Trizma 50 mM Tris-HCl pH: 7,5 (empresa Sigma, número de catálogo T3253), cloruro de magnesio MgCl₂ 5 mM (empresa Sigma, número de catálogo M8266), DL-ditiotreitol DTT 0,2 mM (empresa Sigma, número de catálogo D9779), ácido etilendiamintetraacético EDTA 2 mM (empresa Sigma, número de catálogo E6758), Triton X-100 al 0,01 % (empresa Sigma, número de catálogo T8787) y albúmina sérica bovina BSA al 0,05 % (empresa Sigma, número de catálogo B4287).

Las sustancias activas se disuelven en dimetilsulfóxido DMSO (empresa Sigma, número de catálogo D8418) en una concentración de 10 mM. Se añaden sustancias eficaces en las 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, 0,000001 μ M a las preparaciones de la reacción bioquímica. Como control en lugar de sustancia se añade dimetilsulfóxido en una concentración final del 0,1 %.

- La reacción se incuba durante 2 horas a 30 °C y a continuación se mide la fluorescencia producida en un aparato Tecan Safire-XFLUOR4, versión V4.50 (número de serie 12901300283) con las especificaciones: modo de medición - fluorescencia, medido desde abajo, longitud de onda de extinción 340 nm, longitud de onda de emisión 465 nm, anchura de hendidura de extinción 5 nm, anchura de hendidura de emisión 5 nm, modo de amplificador 120, retraso 0 μ s, cantidad de destellos luminosos por medición 3 y un tiempo de integración de 40 μ s.
- La actividad de la GSK3 β se establece en unidades de fluorescencia, igualándose los valores de cinasa no inhibida al 100 % y cinasa completamente inhibida al 0 %. La actividad de las sustancias activas se calcula con respecto a estos 0 % y 100 %.

La Tabla A muestra valores de CI₅₀ que se establecieron en el ensayo que se ha descrito anteriormente:

Tabla A

Ejemplo N°	CI ₅₀ [nM]
1	15
5	10
13	4
21	20
23	9
Ent-A-13	2

Ensayos de proliferación de CD34+ para ensayar inhibidores de GSK3 β

Las células madre hematopoyéticas adultas están caracterizadas por la expresión específica de proteínas asociadas a membrana. De manera correspondiente a su peso molecular, estos marcadores de superficie están provistos de un número correspondiente. A esta clase pertenece también la molécula denominada CD34, que sirve para la identificación, la caracterización y el aislamiento de células madre hematopoyéticas adultas. A este respecto, estas células madre se pueden aislar de la médula ósea, de la sangre periférica o de sangre de cordón umbilical. En cultivos *in vitro*, estas células tienen viabilidad limitada, sin embargo, gracias a los más diversos aditivos al medio de cultivo se pueden estimular para proliferar y diferenciarse. Se usan en este caso células positivas a CD34 para ensayar la influencia de sustancias sobre la actividad de la glucógeno sintasa cinasa 3. Con este fin, en una primera etapa se aíslan a través de etapas diferentes de centrifugación células mononucleares de sangre de cordón umbilical.

Para esto se diluye sangre de cordón umbilical 1:4 con solución salina tamponada con fosfato. Se cargan recipientes de centrifugación de 50 mililitros con 17 mililitros de Ficoll (densidad 1,077, Ficoll Paque Plus; Pharmacia, número de catálogo 17-1440-02). Sobre esto se aplican como recubrimiento 30 mililitros de la sangre de cordón umbilical diluida

1:4 y a continuación se centrifuga durante 30 minutos a 400 x g a temperatura ambiente. A este respecto están desconectados los frenos de la centrifuga. Las células mononucleares se acumulan debido a la centrifugación en la interfase. Esta se retira con ayuda de una pipeta de 30 mililitros y se traspasa a un nuevo recipiente de centrifugación de 50 mililitros y a continuación se rellena el volumen con la solución salina tamponada con fosfato a 30 ml. Estas células se centrifugan durante 10 minutos a temperatura ambiente con freno conectado a 300 x g. Se desecha el sobrenadante y el sedimento celular producido se resuspende en 30 mililitros de solución salina tamponada con fosfato. Estas células se centrifugan de nuevo durante 15 minutos a 20 °C con 200 x g y freno conectado.

Para el aislamiento de las células positivas a CD34, se resuspenden las células mononucleares enriquecidas en una concentración de 1×10^8 células por 300 microlitros de tampón MACS (albúmina sérica bovina sin endotoxina al 0,5 % en solución salina tamponada con fosfato). Se realiza la adición de 100 microlitros de reactivo de bloqueo FCR (Miltenyi Biotec, número de catálogo 130-046-702) así como 100 microlitros de microperlas CD34 (Miltenyi Biotec, número de catálogo 130-046-702). Esta suspensión se incuba durante 30 minutos a 4 °C. A continuación, las células se diluyen con un volumen de factor 20 de tampón MACS y se centrifugan durante 10 minutos a 300 x g. Se desecha el sobrenadante y las células se resuspenden en 500 microlitros de tampón MACS. Las células tratadas de este modo se aplican sobre una columna LS (Miltenyi Biotec, número de catálogo 130-042-401) y se purifican mediante el uso de un imán Midi MACS (Miltenyi Biotec, número de catálogo 130-042-303).

La cantidad de células positivas a CD34 se determina recontando las células usando una cámara de Neubauer. La determinación de la pureza de las células se realiza según protocolos convencionales mediante el uso del procedimiento de clasificación de células activadas por fluorescencia (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 GSK3 se incuban células positivas a CD34 a lo largo de 7 días en una placa de microtitulación de 96 pocillos a 37 °C y al 5 % de dióxido de carbono y a continuación se determinan los índices de proliferación mediante los números de células.

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

Las células tratadas de este modo se incuban durante 7 días en una estufa de incubación de cultivo celular a 37 °C y el 5 % de dióxido de carbono. Mediante nuevo recuento de las células usando una cámara de recuento de Neubauer se determina el índice de proliferación, poniéndose las células provistas solo del factor de células madre como el valor del 100 % y estando referidos todos los demás valores a este valor.

Ensayo *in vivo*

Las investigaciones del efecto *in vivo* de los compuestos de acuerdo con la invención se realizan mediante el uso de ratones C57BL/6 macho de 6 semanas de edad, de 18 - 22 g de peso (Charles River, Sulzfeld, Alemania). Estos animales se mantienen de acuerdo con la especie con ciclos de luz y oscuridad de 12 horas en condiciones climáticas constantes y se alimentan *ad libitum* con agua y pienso de ratón. Las concentraciones de quimioterapéuticos usados se administran a los animales de acuerdo con las indicaciones del fabricante mediante inyecciones intraperitoneales (i.p.) en el tercio caudal del abdomen. Del mismo modo se procede con las sustancias relevantes para la invención. Se realizan extracciones de sangre con ayuda de pipetas Pasteur del plexo venoso retrobulbar. La determinación de la cantidad de granulocitos neutrófilos se realiza de forma completamente automática usando sistemas de citometría de flujo.

Ensayo de inhibición de CYP

La capacidad de sustancias de inhibir en el ser humano CYP1A2, CYP 2C8, CYP2C9, CYP2D6 y CYP3A4 se examina con microsomas hepáticos humanos agrupados como fuente de enzimas en presencia de sustratos convencionales (véase más adelante) que forman metabolitos específicos de isoforma CYP. Los efectos de inhibición se examinan a seis concentraciones distintas de los compuestos de ensayo (1,5, 3,1, 6,3, 12,5, 25 así como 50 μ M), se comparan con la dimensión de la formación de metabolitos específica de isoforma CYP de los sustratos convencionales en presencia de los compuestos de ensayo y se calculan los correspondientes valores de Cl_{50} . Un inhibidor convencional que inhibe específicamente una única isoforma de CYP sirve de control de los resultados obtenidos.

Realización:

La incubación de fenacetina, amodiaquina, diclofenaco, dextrometorfano o midazolam con microsomas hepáticos humanos en presencia de, respectivamente, seis concentraciones distintas de un compuesto de ensayo (como inhibidor potencial) se lleva a cabo en una estación de trabajo (Tecan, Genesis, Crailsheim, Alemania). Las mezclas de incubación convencionales contienen NADP 1,3 mM, $\text{MgCl}_2 \times 6 \text{ H}_2\text{O}$ 3,3 mM, glucosa-6-fosfato 3,3 mM, glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (0,4 U/ml) y tampón fosfato 100 mM (pH 7,4) en un volumen total de 200 μl . Los compuestos de ensayo se disuelven preferentemente en acetonitrilo. Las placas de 96 pocillos se incuban durante un tiempo definido a 37 °C con microsomas hepáticos humanos agrupados. Las reacciones se detienen mediante adición de 100 μl de acetonitrilo en el que se encuentra un patrón interno adecuado. Se separan las proteínas precipitadas mediante centrifugación, los sobrenadantes se combinan y se analizan mediante EM/EM-CL.

Determinación de la solubilidad

Reactivos necesarios:

- Tampón PBS pH 6,5: introducir mediante pesada 61,86 g de cloruro sódico p. a. (por ejemplo, empresa Merck, N° de artículo 1.06404.1000), 39,54 g de dihidrogenofosfato sódico p. a. (por ejemplo, empresa Merck, N° de artículo 1.06346.1000) y 83,35 g de solución de hidróxido sódico 1 N (por ejemplo, empresa Bernd Kraft GmbH, N° de artículo 01030.4000) en un matraz de medición de 1 litro, rellenar con agua y agitar durante aproximadamente 1 hora. De esta solución, poner 500 ml en un matraz de medición de 5 litros y rellenar con agua. Ajustar con solución de hidróxido sódico 1 N a pH 6,5.
- Dimetilsulfóxido (por ejemplo, empresa Baker, N° de artículo 7175.2500)
- Agua destilada
- Acetonitrilo Chromasolv (por ejemplo, Riedel-de Haen, N° de artículo 34851)
- Ácido fórmico al 50 % p. a. (por ejemplo, Fluka, N° de artículo 09676)

Preparación de la solución de partida:

Al menos 1,5 mg de la sustancia de ensayo se introducen mediante pesada exactamente en un vial en V roscado de 10 mm de boca ancha (empresa Glastechnik Gräfenroda GmbH, N° de artículo 8004-WM-H/V15 μ) con tapón roscado adecuado y tabique, se mezcla con dimetilsulfóxido hasta una concentración de 50 mg/ml y se agita durante 30 minutos mediante un agitador vorticial.

Preparación de las soluciones de calibración:

Las etapas de pipeteado necesarias se realizan en una placa de 96 pocillos profundos de 1,2 ml (DWP) (por ejemplo, HJ-Bioanalytik GmbH, N° de artículo 850289) mediante un robot de manipulación de líquidos. Como disolvente se usa una mezcla de acetonitrilo Chromasolv / agua destilada 8:2.

Preparación de la solución de partida para soluciones de calibración (solución madre): 10 μl de la solución de partida se mezclan con 833 μl de la mezcla de disolvente (concentración = 600 $\mu\text{g/ml}$) y se homogeneizan. Se preparan de cada sustancia de ensayo dos diluciones 1:100 en DWP independientes y a su vez se homogeneizan. Una de las diluciones 1:100 se usa para la preparación de las soluciones de calibración, la segunda dilución se usa para la optimización de los parámetros de EM/EM.

Solución de calibración 5 (600 ng/ml): 30 μl de la solución madre se mezclan con 270 μl de mezcla de disolvente y se homogeneizan.

Solución de calibración 4 (60 ng/ml): 30 μl de la solución de calibración 5 se mezclan con 270 μl de mezcla de disolvente y se homogeneizan.

Solución de calibración 3 (12 ng/ml): 100 μl de la solución de calibración 4 se mezclan con 400 μl de mezcla de disolvente y se homogeneizan.

Solución de calibración 2 (1,2 ng/ml): 30 μl de la solución de calibración 3 se mezclan con 270 μl de mezcla de disolvente y se homogeneizan.

Solución de calibración 1 (0,6 ng/ml): 150 μl de la solución de calibración 2 se mezclan con 150 μl de mezcla de disolvente y se homogeneizan.

Preparación de las soluciones de muestra:

Las etapas necesarias de pipeteado se realizan en DWP de 96 de 1,2 ml (por ejemplo, HJ-Bioanalytik GmbH N° de artículo 850289) mediante un robot de manipulación de líquidos.

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

Realización:

Las etapas necesarias de pipeteado se realizan en DWP de 96 de 1,2 ml (por ejemplo, HJ-Bioanalytik GmbH N° de artículo 850289) mediante un robot de manipulación de líquidos.

- 5 Las soluciones de muestra preparadas de este modo se agitan durante 24 horas a 1400 rpm mediante un agitador atemperable (por ejemplo, empresa Eppendorf Thermomixer comfort N° de artículo 5355 000.011) a 20 °C. De estas soluciones se toman respectivamente 180 µl y se traspasan a tubos de centrifuga de polialómero Beckman (N° de artículo 343621). Estas soluciones se centrifugan durante 1 hora con aproximadamente 223.000 x g (por ejemplo, empresa Beckman Optima L-90K Ultracentrifuge con rotor de tipo 42.2 Ti a 42.000 rpm). De cada solución de muestra se toman 100 µl del sobrenadante y se diluyen 1:10 y 1:1000 con tampón PBS 6,5.

Analítica:

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

Procedimiento de HPLC/EM-EM

- 20 HPLC: Agilent 1100, bomba cuat. (G1311A), automuestreador 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 % de A, 5 % de B; incremento: 0-0,5 min 5 % de A, 95 % de B; 0,5-0,84 min 5 % de A, 95 % de B; incremento: 0,84-0,85 min 95 % de A, 5 % de B; 0,85-1,5 min 95 % de A, 5 % de B.

EM/EM: WATERS Quattro Micro Tandem EM/EM; interfaz API Z-Spray; divisor de entrada de EM-HPLC 1:20; medición en modo IEN.

- 25 Los parámetros del aparato se optimizan automáticamente para cada sustancia de ensayo mediante inyección de la solución madre que se ha descrito anteriormente (segunda dilución 1:100) mediante el software MassLynx/QuanOptimize.

C) Ejemplos de realización para preparaciones farmacéuticas

Las sustancias de acuerdo con la invención se pueden convertir del siguiente modo en preparaciones farmacéuticas:

30 **Comprimido:**

Composición:

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

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

35 **Preparación:**

La mezcla del compuesto del Ejemplo 1, lactosa y almidón se granula con una solución al 5 % (m/m) de la PVP en agua. El granulado se mezcla después del secado con el estearato de magnesio durante 5 min. Esta mezcla se comprime con una prensa de comprimidos habitual (formato del comprimido véase anteriormente).

Suspensión oral:

40 **Composición:**

1000 mg del compuesto del Ejemplo 1, 1000 mg de etanol (96 %), 400 mg de Rhodigel (goma xantana) (empresa FMC, Estados Unidos) y 99 g de agua.

10 ml de suspensión oral se corresponden con una monodosis de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención.

45 **Preparación:**

El Rhodigel se suspende en etanol, el compuesto del Ejemplo 1 se añade a la suspensión. Con agitación se realiza la adición del agua. Hasta la finalización del hinchamiento del Rhodigel se agita durante aproximadamente 6 h.

Solución que se puede administrar por vía intravenosa:

Composición:

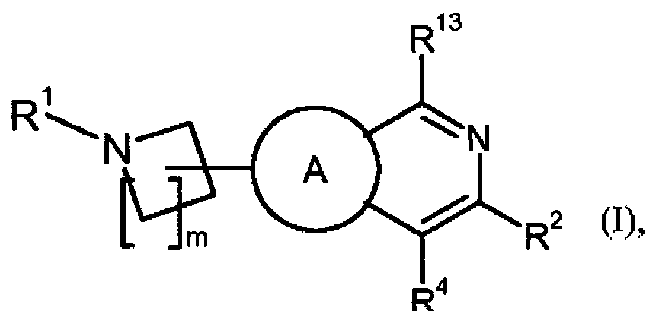
1 mg del compuesto del Ejemplo 1, 15 g de polietilenglicol 400 y 250 g de agua para fines de inyección.

Preparación:

- 5 El compuesto del Ejemplo 1 se disuelve junto con polietilenglicol 400 en el agua con agitación. La solución se filtra a esterilidad (diámetro de poro 0,22 μm) y se carga en condiciones asépticas en recipientes para infusión esterilizados térmicamente. Estos se cierran con tapones de infusión y cápsulas.

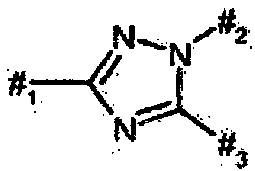
REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula



en la que

5 A representa un grupo de fórmula



significando #₁ el punto de enlace al heterociclo sustituido con R¹,
significando #₂ el punto de enlace al átomo de carbono al que está unido R¹³,
significando #₃ el punto de enlace al átomo de carbono al que está unido R⁴,

10 m representa el número 1, 2 o 3,

R¹ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquil-C₃-C₆-metilo o hidroxycarbonilmetilo,

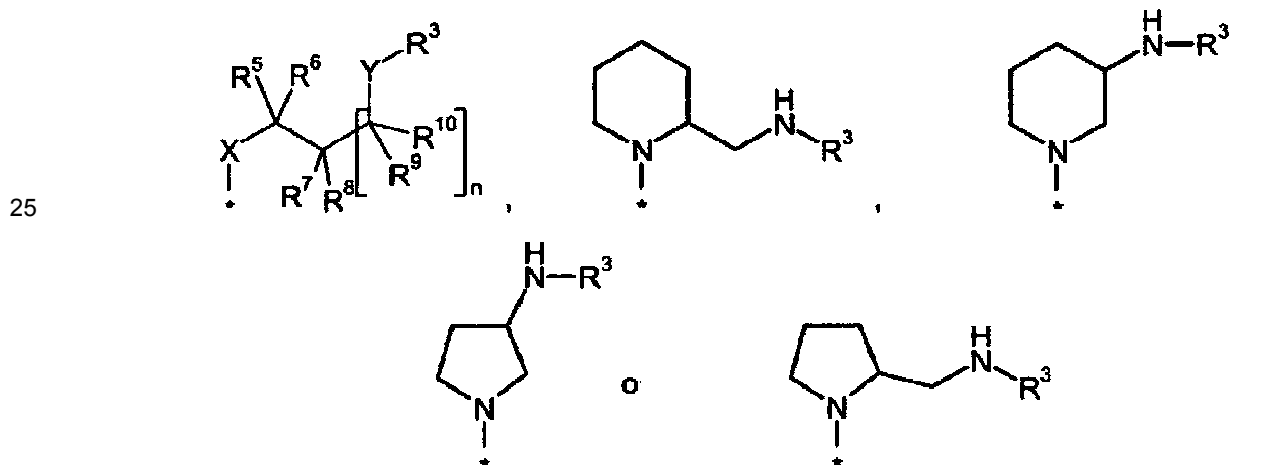
R² representa fenilo,

15 pudiendo estar fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes, independientemente unos de otros, del grupo compuesto por hidroxilo, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, aminocarbonilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alcoxi-C₁-C₄-metilo, alquil-C₁-C₄-aminometilo, alquil-C₁-C₄-carbonilo, alcoxi-C₁-C₄-carbonilo, alquil-C₁-C₄-aminocarbonilo, alquil-C₁-C₄-carbonilamino, alquil-C₁-C₄-sulfonilo, alquil-C₁-C₄-sulfonilamino, alquil-C₁-C₄-aminosulfonilo, fenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, pirrolidinilmetilo, piperidinilmetilo, morfolinilmetilo y piperazinilmetilo,

20 en la que fenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, pirrolidinilmetilo, piperidinilmetilo, morfolinilmetilo y piperazinilmetilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes, independientemente unos de otros, del grupo compuesto por halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi y alquilo C₁-C₄,

R⁴ representa hidrógeno, cloro o flúor,

R¹³ representa un grupo de las fórmulas



significando * el punto de enlace al heterociclo,
representando n el número 0 o 1,
representando X NR¹¹, S u O,

representando R¹¹ hidrógeno, alquilo C₁-C₃ o ciclopropilo,

5 representando Y NR¹², S u O,

representando R¹² hidrógeno, alquilo C₁-C₃ o ciclopropilo,

10 R³ representa 2-piridilo, pirimid-2-ilo, 2-aminopirimid-4-ilo, 2-ciclopropilaminopirimid-4-ilo, 2-metilaminopirimid-4-ilo, 2-etilaminopirimid-4-ilo, 1,3-tiazol-2-ilo, 1,3-tiazol-4-ilo o 1,3-tiazol-5-ilo, estando sustituidos 2-piridilo, pirimid-2-ilo, 2-aminopirimid-4-ilo, 1,3-tiazol-2-ilo, 1,3-tiazol-4-ilo y 1,3-tiazol-5-ilo con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes, independientemente unos de otros, del grupo compuesto por halógeno, ciano, nitro, amino, trifluorometilo, trifluorometoxi, aminocarbonilo, trifluorometilcarbonilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ alquil-C₁-C₄-amino, alquil-C₁-C₄-carbonilo, alcoxi-C₁-C₄-carbonilo, alquil-C₁-C₄-aminocarbonilo y cicloalquil-C₃-C₆-carbonilo,

15 en la que alquilo, alcoxi, alquilamino, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, alquilaminocarbonilo y cicloalquilcarbonilo pueden estar sustituidos con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo compuesto por halógeno, ciano, hidroxilo, amino, trifluorometilo y cicloalquilo C₃-C₆,

R⁵ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₃ o ciclopropilo,

R⁶ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₃,

R⁷ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₃ o ciclopropilo,

20 R⁸ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₃,

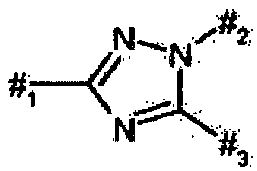
R⁹ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₃ o ciclopropilo,

R¹⁰ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₃,

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

2. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque**

25 A representa un grupo de Fórmula



significando #₁ el punto de enlace al heterociclo sustituido con R¹,
significando #₂ el punto de enlace al átomo de carbono al que está unido R¹³,
significando #₃ el punto de enlace al átomo de carbono al que está unido R⁴,

30 m representa el número 1, 2 o 3,

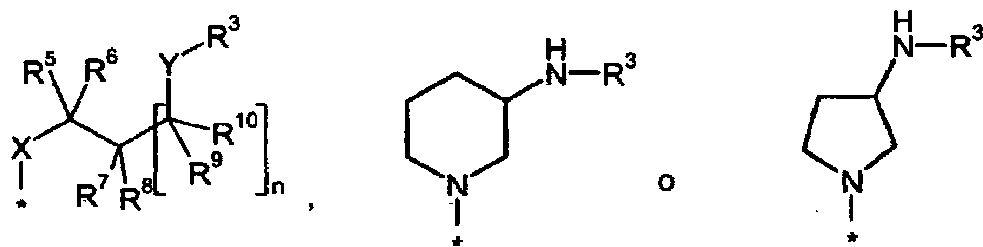
R¹ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquil-C₃-C₆-metilo o hidroxycarbonilmetilo,

R² representa fenilo,

35 pudiendo estar fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes, independientemente unos de otros, del grupo compuesto por hidroxilo, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, aminocarbonilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alcoxi-C₁-C₄-metilo, alquil-C₁-C₄-aminometilo, alquil-C₁-C₄-carbonilo, alcoxi-C₁-C₄-carbonilo, alquil-C₁-C₄-aminocarbonilo, alquil-C₁-C₄-carbonilamino, alquil-C₁-C₄-sulfonilo, alquil-C₁-C₄-sulfonilamino, alquil-C₁-C₄-aminosulfonilo, fenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, pirrolidinilmetilo, piperidinilmetilo, morfolinilmetilo y piperazinilmetilo, en donde fenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, pirrolidinilmetilo, piperidinilmetilo, morfolinilmetilo y piperazinilmetilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes, independientemente unos de otros, del grupo compuesto por halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi y alquilo C₁-C₄,

R⁴ representa hidrógeno o cloro,

R¹³ representa un grupo de fórmula



significando * el punto de enlace al heterociclo,
representando n el número 0,
representando X NR¹¹,

5 representando R¹¹ hidrógeno o metilo,

representando Y NR¹²,

representando R¹² hidrógeno o metilo,

10 R³ representa 2-piridilo, pirimid-2-ilo, 2-aminopirimid-4-ilo, 2-ciclopropilaminopirimid-4-ilo, 2-metilaminopirimid-4-ilo, 2-etilaminopirimid-4-ilo, 1,3-tiazol-2-ilo, 1,3-tiazol-4-ilo o 1,3-tiazol-5-ilo, estando sustituidos 2-piridilo, pirimid-2-ilo, 2-aminopirimid-4-ilo, 1,3-tiazol-2-ilo, 1,3-tiazol-4-ilo y 1,3-tiazol-5-ilo con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes, independientemente unos de otros, del grupo compuesto por halógeno, ciano, nitro, amino, trifluorometilo, trifluorometoxi, aminocarbonilo, trifluorometilcarbonilo, alquil-C₁-C₄-amino, alquil-C₁-C₄-carbonilo, alcoxi-C₁-C₄-carbonilo, alquil-C₁-C₄-aminocarbonilo y cicloalquil-C₃-C₆-carbonilo,

15 en la que alquilamino, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, alquilaminocarbonilo y cicloalquilcarbonilo pueden estar sustituidos con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo compuesto por halógeno, ciano, hidroxilo, amino, trifluorometilo y cicloalquilo C₃-C₆,

R⁵ representa hidrógeno o metilo,

R⁶ representa hidrógeno,

20 R⁷ representa hidrógeno o metilo,

R⁸ representa hidrógeno,

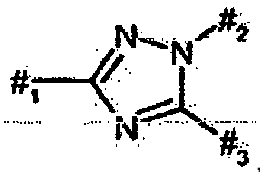
R⁹ representa hidrógeno,

R¹⁰ representa hidrógeno,

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

25 3. Compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado porque**

A representa un grupo de fórmula



30 significando #₁ el punto de enlace al heterociclo sustituido con R¹,
significando #₂ el punto de enlace al átomo de carbono al que está unido R¹³,
significando #₃ el punto de enlace al átomo de carbono al que está unido R⁴,

m representa el número 1, 2 o 3,

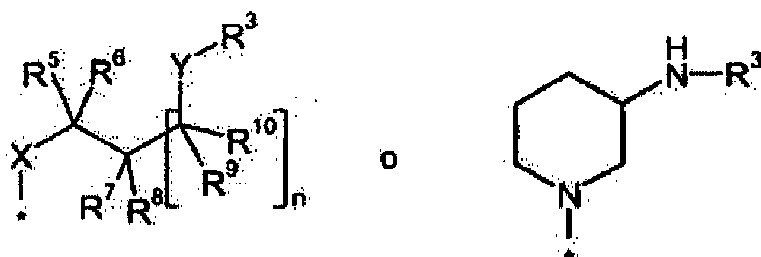
R¹ representa alquilo C₁-C₄, ciclopropilo, ciclopropilmetilo o hidroxycarbonilmetilo,

R² representa fenilo,

35 pudiendo estar fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes, independientemente unos de otros, del grupo compuesto por cloro, flúor, trifluorometilo y metilo,

R⁴ representa hidrógeno,

R¹³ representa un grupo de fórmula



significando * el punto de enlace al heterociclo,
representando n el número 0,
representando X NR¹¹,

5 representando R¹¹ hidrógeno,

representando Y NR¹²,

representando R¹² hidrógeno,

representando R³ 2-piridilo,

10 estando sustituido 2-piridilo con 1 a 2 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes, independientemente unos de otros, del grupo compuesto por ciano, nitro, amino, trifluorometilcarbonilo, etilcarbonilo y metilcarbonilo,

representando R⁵ hidrógeno,

representando R⁶ hidrógeno,

15 representando R⁷ hidrógeno,

representando R⁸ hidrógeno,

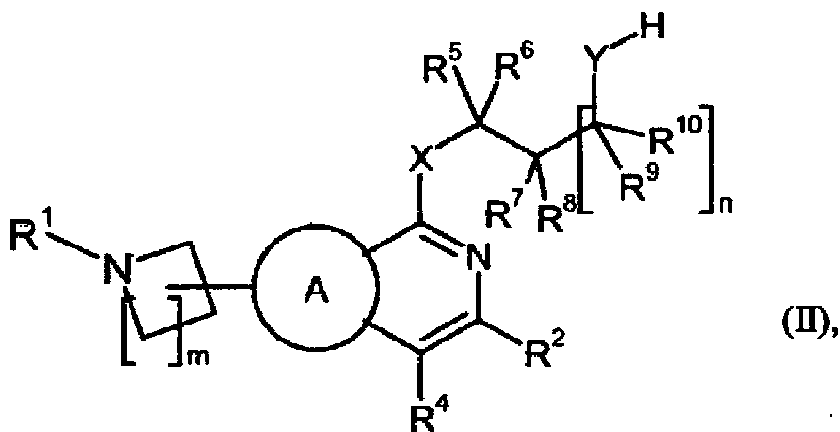
representando R⁹ hidrógeno,

representando R¹⁰ hidrógeno

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

20 4. Procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales, sus solvatos o de los solvatos de sus sales de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque**

[A] un compuesto de fórmula



en la que

25 A, m, X, Y, R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ tienen el significado indicado en la reivindicación 1 se hace reaccionar con un compuesto de fórmula

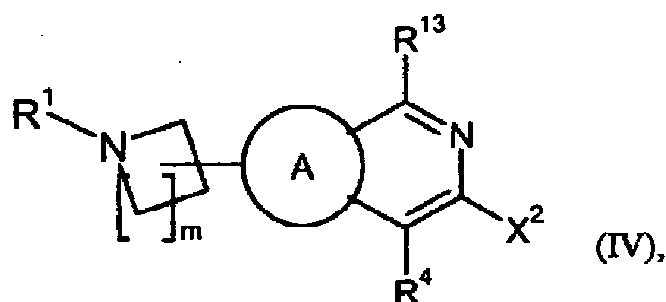


en la que

R³ tiene el significado indicado en la reivindicación 1 y

30 X¹ representa halógeno, preferentemente cloro o flúor

[B] un compuesto de fórmula



en la que

A, m, R¹, R⁴ y R¹³ tienen el significado indicado en la reivindicación 1 y

X² representa yodo, bromo, cloro o trifluorometanosulfonilo, preferentemente yodo o bromo, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula



en la que

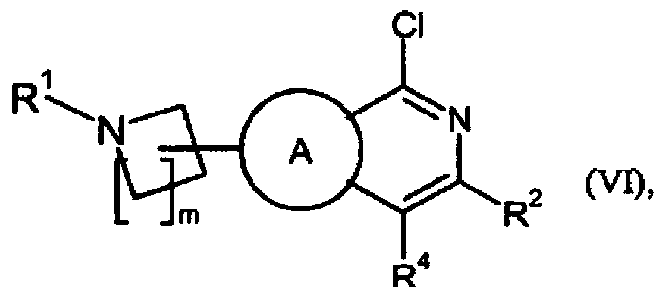
R² tiene el significado indicado en la reivindicación 1 y

Q representa -B(OH)₂, un éster de ácido borónico, preferentemente éster de pinacol de ácido borónico, o -BF₃K⁺

en condiciones de acoplamiento de Suzuki,

o

[C] un compuesto de fórmula



en la que

A, m, R¹, R² y R⁴ tienen el significado indicado en la reivindicación 1

se hace reaccionar con un compuesto de fórmula



en la que

R¹³ tiene el significado indicado en la reivindicación 1.

5. Compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3 para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades.

6. Uso de un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3 para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades.

7. Uso de un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3 para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades hematológicas.

8. Medicamento que contiene un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3 en combinación con un coadyuvante inerte, no tóxico, farmacéuticamente adecuado.

9. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 8 para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades hematológicas.

10. Uso de un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3 para la multiplicación *ex vivo* eficaz de células madre hematopoyéticas adultas de la médula ósea y/o de sangre periférica y/o para la multiplicación *ex vivo* de células madre embrionarias de sangre de cordón umbilical.

11. Procedimiento para la multiplicación *ex vivo* de células madre hematopoyéticas adultas de la médula ósea y/o de sangre periférica y/o para la multiplicación *ex vivo* de células madre embrionarias de sangre de cordón umbilical,

caracterizado porque se añade una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3.

12. Compuesto tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 3 para el uso en un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades hematológicas.