

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 475 091**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.04.2010** **E 10716002 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.03.2014** **EP 2419429**

54 Título: **Imidazopirazinas como inhibidores de proteína cinasas**

30 Prioridad:

16.04.2009 EP 09380079

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

10.07.2014

73 Titular/es:

**CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES
ONCOLÓGICAS (CNIO) (100.0%)
Melchor Fernández Almagro 3
28029 Madrid, ES**

72 Inventor/es:

**PASTOR FERNÁNDEZ, JOAQUÍN;
MARTÍNEZ GONZÁLEZ, SONIA y
OYARZABAL SANTAMARINA, JULEN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 475 091 T3

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

DESCRIPCIÓN

Imidazopirazinas como inhibidores de proteína cinasas

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a compuestos farmacéuticamente útiles novedosos, dichos compuestos son útiles como inhibidores de cinasas de proteína o lípido (tales como inhibidores de la familia de fosfoinosítido 3'-OH cinasa (PI3 cinasa), particularmente el subtipo de PI3K de clase I, o inhibidores de la diana de rapamicina en mamíferos (mTOR)). Los compuestos tienen utilidad potencial en el tratamiento de enfermedades tales como el cáncer. La invención también se refiere al uso de dichos compuestos como medicamentos, al uso de dichos compuestos para el diagnóstico o tratamiento *in vitro*, *in situ* e *in vivo* de células de mamífero (o afecciones patológicas asociadas), a composiciones farmacéuticas que los contienen y a rutas sintéticas para su producción.

Antecedentes de la invención

15 El funcionamiento defectuoso de las proteína cinasas (PK) es la marca distintiva de muchas enfermedades. Una gran parte de los oncogenes y protooncogenes implicados en cánceres humanos codifican PK. El incremento de la actividad de las PK también está implicado en muchas enfermedades benignas, tales como hiperplasia prostática benigna, adenomatosis familiar, poliposis, neurofibromatosis, psoriasis, proliferación de célula lisa vascular asociada con aterosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, glomerulonefritis y estenosis y reestenosis posquirúrgicas. Las PK también están implicadas en afecciones inflamatorias y en la multiplicación de virus y parásitos. Las PK también pueden tener una función principal en la patogénesis y desarrollo de trastornos neurodegenerativos.

20 Para una referencia general sobre el funcionamiento defectuoso o la regulación defectuosa de las PK, véase por ejemplo *Current Opinion in Chemical Biology*, 1999, 3, 459-465.

25 Las fosfatidilinositol 3-cinasas (PI3K) son una familia de cinasas de lípido y serina/treonina que catalizan la fosforilación del lípido de membrana fosfatidilinositol (PI) sobre el 3'-OH del anillo de inositol para producir fosfoinositol-3-fosfato (PIP), fosfoinositol-3,4-difosfato (PIP₂) y fosfoinositol-3,4,5-trifosfato (PIP₃), que actúan como sitios de reclutamiento de diversas proteínas de señalización intracelular, que a su vez forman complejos de señalización para transmitir señales extracelulares hacia el lado citoplásmico de la membrana plasmática. Estos subtipos de 3'-fosfoinosítido funcionan como segundos mensajeros en las rutas intracelulares de transducción de señal (véase por ejemplo *Trends Biochem. Sci.* 22 87,267-72 (1997), por Vanhaesebroeck y col.; *Chem. Rev.* 101 (8), 2365-80 (2001), por Leslie y col. (2001); *Annu. Rev. Cell. Dev. Biol.* 17, 615-75 (2001), por Katso y col.; y *Cell. Mol. Life Sci.* 59 (5), 761-79 (2002), por Toker y col.).

30 Las múltiples isoformas de PI3K clasificadas por sus subunidades catalíticas, su regulación por subunidades reguladoras correspondientes, patrones de expresión y funciones específicas de señalización (p110 α , β , δ , γ), realizan esta reacción enzimática (*Exp. Cell. Res.* 25 (1), 239-54 (1999), por Vanhaesebroeck y Katso y col., 2001, anteriormente citados).

35 Las isoformas estrechamente relacionadas p110 α y β se expresan ubicuamente, mientras que δ y γ se expresan más específicamente en el sistema de células hematopoyéticas, células del músculo liso, miocitos y células endoteliales (véase por ejemplo *Trends Biochem. Sci.* 22 (7), 267-72 (1997), por Vanhaesebroeck y col.). Su expresión también podría estar regulada de manera inducible dependiendo del tipo de célula y tejido y de estímulos, así como también del contexto de la enfermedad. La inducción de la expresión de proteína incluye la síntesis de la proteína y también la estabilización de la proteína, que en parte es regulada por asociación con subunidades reguladoras.

45 Hasta ahora se han identificado ocho PI3K de mamífero, que incluyen cuatro PI3K de clase I. La clase I incluye PI3K α , PI3K β y PI3K δ . Todas las enzimas de la clase I son complejos heterodiméricos que comprenden una subunidad catalítica (p110 α , p110 β o p110 δ) asociada con un dominio SH2 que contiene la subunidad adaptadora p85. Las PI3K de la clase I se activan mediante señalización de tirosina cinasa y están implicadas en la proliferación y supervivencia celular. Las PI3K α y PI3K β también están implicadas en la tumorigénesis en una variedad de cánceres humanos. De esta manera, los inhibidores farmacológicos de PI3K α y PI3K β son útiles para tratar diversos tipos de cáncer.

50 La PI3K γ , el único miembro de PI3K de la clase Ib, consiste en una subunidad catalítica p110 γ , que está asociada con una subunidad reguladora p110. La PI3K γ es regulada por receptores acoplados con la proteína G (GPCR) mediante asociación con subunidades $\beta\gamma$ de proteínas G heterotriméricas. La PI3K γ se expresa principalmente en las células hematopoyéticas y los cardiomiocitos, y está implicada en la inflamación y la función de los mastocitos. De esta manera, los inhibidores farmacológicos de PI3K γ son útiles para el tratamiento de una diversidad de enfermedades inflamatorias, alergias y enfermedades cardiovasculares.

55 Estas observaciones muestran que la falta de regulación de la fosfoinositol-3-cinasa y los componentes iniciales y finales de esta ruta de señalización es uno de los trastornos más comunes asociados con el cáncer humano y las

enfermedades proliferativas (véase por ejemplo Parsons y col., *Nature* 436:792 (2005); Hennessey y col., *Nature Rev. Drug Discovery* 4: 988-1004 (2005).

5 La diana de rapamicina en mamíferos (mTOR), conocida también como proteína de unión de FK506 12 – proteína asociada con rapamicina 1 (FRAP1), es una proteína que es codificada en los humanos por el gen *FRAP1*. El mTOR es una serina/treonina cinasa de proteína que regula el crecimiento celular, la proliferación celular, la motilidad celular, la supervivencia celular, la síntesis y transcripción de proteína. Se cree que la inhibición de los mTOR es útil para el tratamiento de varias enfermedades/afecciones como el cáncer (por ejemplo, como se describe en Easton y col. (2006), “mTOR and cancer therapy”, *Oncogene* 25 (48): 6436–46).

10 En el presente documento memoria el listado o exposición de un documento publicado aparentemente antes no se debe considerar necesariamente como un reconocimiento de que el documento sea parte del estado de la técnica o sea conocimiento general común.

Las solicitudes de patente internacionales WO 99/64401 y WO 02/10140 describen compuestos que pueden ser útiles como agonistas o antagonistas de los receptores de somatostatina. Estos documentos no se refieren predominantemente a imidazopirazinas.

15 Las solicitudes de patente internacionales WO 2007/028051 y WO 2008/156614 describen, entre otras cosas, imidazopirazinas que pueden ser útiles como inhibidores de cinasa. La solicitud de patente internacional WO 2009/007029 describe varios compuestos que pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades hematológicas. Sin embargo, ninguno de estos documentos se refiere predominantemente a imidazopirazinas que están sustituidas en la posición 8 con un grupo cíclico.

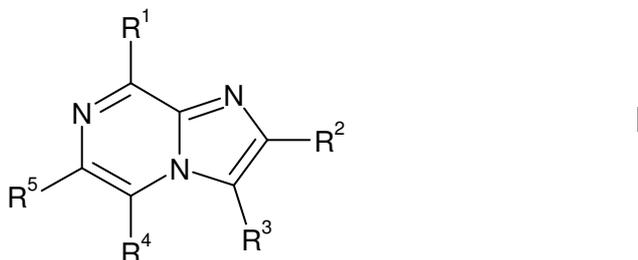
20 Las solicitudes de patente internacionales WO 2004/072080 y WO 2004/072081 describen diversas imidazopirazinas, que pueden ser útiles como moduladores del complejo HSP90, o como moduladores de una determinada proteína cinasa. La solicitud de patente internacional WO 02/060492 también describe varias imidazopirazinas que pueden ser útiles como inhibidores de cierta proteína cinasa (quinasas JAK). Sin embargo, todos estos documentos se refieren predominantemente a imidazopirazinas que no están sustituidas en la posición 2, 3 y 5.

La solicitud de patente internacional WO 2004/022562 describe diversas imidazopirazinas que pueden ser útiles como moduladores de la actividad de cinasa. Sin embargo, este documento se refiere predominantemente a imidazopirazinas que están sustituidas en la posición 8 con un grupo amino que contiene un anillo aromático y/o imidazopirazinas que no están sustituidas en la posición 2, 3 y 4.

30 La solicitud de patente internacional WO 02/062800 describe diversos compuestos para su uso como antagonistas sobre un receptor del factor de liberación de corticotropina. La solicitud de patente internacional WO 88/04298 también describe algunos compuestos para su uso como medicamentos. Sin embargo, estos documentos no se refieren predominantemente a imidazopirazinas sustituidas en la posición 6 con un grupo aromático y/o se refieren a las imidazopirazinas no sustituidas en la posición 2, 3, y 4.

35 **Divulgación de la invención**

De acuerdo con la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I:



en la que:

R¹ representa:

40 (a) -N(R^{1a})R^{1b},

en la que R^{1a} y R^{1b} están enlazados entre sí para formar, junto con el átomo de nitrógeno al que están necesariamente unidos, un anillo de 5 a 7 miembros que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos más (por ejemplo, seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre), que contiene opcionalmente uno o dos enlaces dobles, y opcionalmente dicho anillo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de =O y B¹;

45

(b) un grupo heterocicloalquilo (por ejemplo de 3 a 7 miembros) (unido a la imidazopirazina requerida mediante un átomo de carbono), sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de =O y B²;

5 (c) un grupo heteroarilo monocíclico sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de B³;

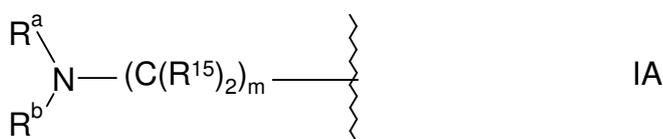
R² y R³ representan, independientemente:

(i) hidrógeno;

(ii) Q¹;

10 (iii) alquilo de C₁₋₁₂ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de =O, =S, =N(R^{10a}) y Q²; o

R² o R³ pueden representar un fragmento de fórmula IA:



m representa 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

15 cada R¹⁵ representa hidrógeno, halógeno (por ejemplo, flúor) o alquilo de C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de E¹; o

20 los dos grupos R¹⁵ pueden estar enlazados entre sí para formar (junto con el átomo de carbono requerido, al que necesariamente están unidos los grupos R¹⁵), un anillo de 3 a 6 miembros (espirocíclico), dicho anillo contiene opcionalmente uno o más enlaces dobles y contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno, azufre y oxígeno, y dicho anillo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de E²;

R^a y R^b están enlazados entre sí junto con el átomo de nitrógeno requerido al que necesariamente están unidos, para formar un primer grupo cíclico de 3 a 7 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno, azufre y oxígeno, y dicho anillo:

25 (a) está fusionado con un segundo anillo que es un grupo heterocicloalquilo saturado de 3 a 7 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno (por ejemplo oxígeno y nitrógeno), o un anillo carbocíclico saturado de 3 a 12 miembros, o un anillo carbocíclico o heterocíclico insaturado de 5 a 12 miembros (en la que los heteroátomos se seleccionan preferentemente de azufre y, en especial, nitrógeno y oxígeno);

30 (b) comprende un grupo enlazador -(C(R^x)₂)_p- y/o -(C(R^x)₂)_r-O-(C(R^x)₂)_s- (en los que p es 1 o 2; r es 0 o 1; s es 0 o 1; y cada R^x representa independientemente hidrógeno o alquilo de C₁₋₆), que enlaza cualesquiera dos átomos no adyacentes del primer anillo de 3 a 7 miembros (es decir, formando una estructura de puente); o

35 (c) comprende un segundo anillo que es un anillo carbocíclico saturado de 3 a 12 miembros, o un grupo heterocicloalquilo saturado de 3 a 7 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados de oxígeno y nitrógeno, y dicho segundo anillo está enlazado junto con el primer anillo mediante un solo átomo de carbono común a los dos anillos (es decir, formando un espirociclo);

todos estos grupos cíclicos definidos por el enlace entre R^a y R^b, están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de =O y E³;

40 R⁴ representa hidrógeno o un sustituyente seleccionado de halógeno, -CN, -OR^{10b}, -N(R^{10b})R^{11b}, -C(O)N(R^{10b})R^{11b}, -C(O)R^{10b}, alquilo de C₁₋₆ y heterocicloalquilo (por ejemplo, un heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), estos últimos dos grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de E⁴ y =O;

pero en la que por lo menos uno de R², R³ y R⁴ representa un sustituyente diferente de hidrógeno;

R⁵ representa arilo o heteroarilo (ambos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de E⁵);

45 cada Q¹ y Q² representa, independientemente en cada ocasión que se usa en el presente documento: halógeno, -CN, -NO₂, -N(R^{10a})R^{11a}, -OR^{10a}, -C(=Y)-R^{10a}, -C(=Y)-OR^{10a}, -C(=Y)N(R^{10a})R^{11a}, -OC(=Y)-R^{10a}, -OC(=Y)-OR^{10a}, -

5 $\text{OC}(=\text{Y})\text{N}(\text{R}^{10\text{a}})\text{R}^{11\text{a}}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{OR}^{10\text{a}}$, $-\text{OP}(=\text{Y})(\text{OR}^{10\text{a}})(\text{OR}^{11\text{a}})$, $-\text{OP}(\text{OR}^{10\text{a}})(\text{OR}^{11\text{a}})$, $-\text{N}(\text{R}^{12\text{a}})\text{C}(=\text{Y})\text{R}^{11\text{a}}$, $-\text{N}(\text{R}^{12\text{a}})\text{C}(=\text{Y})\text{OR}^{11\text{a}}$, $-\text{N}(\text{R}^{12\text{a}})\text{C}(=\text{Y})\text{N}(\text{R}^{10\text{a}})\text{R}^{11\text{a}}$, $-\text{NR}^{12\text{a}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10\text{a}}$, $-\text{NR}^{12\text{a}}\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{10\text{a}})\text{R}^{11\text{a}}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{10\text{a}})\text{R}^{11\text{a}}$, $-\text{SC}(=\text{Y})\text{R}^{10\text{a}}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10\text{a}}$, $-\text{SR}^{10\text{a}}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{10\text{a}}$, alquilo de C_{1-12} , heterocicloalquilo (estos últimos dos grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de =O, =S, =N($\text{R}^{10\text{a}}$) y E^6), arilo o heteroarilo (estos últimos dos grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de E^7);

10 cada B^1 , B^2 y B^3 , independientemente, representa halógeno, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{N}(\text{R}^{10\text{a}})\text{R}^{11\text{a}}$, $-\text{OR}^{10\text{a}}$, $-\text{C}(=\text{Y})-\text{R}^{10\text{a}}$, $-\text{C}(=\text{Y})-\text{OR}^{10\text{a}}$, $-\text{C}(=\text{Y})\text{N}(\text{R}^{10\text{a}})\text{R}^{11\text{a}}$, $-\text{N}(\text{R}^{12\text{a}})\text{C}(=\text{Y})\text{R}^{11\text{a}}$, $-\text{N}(\text{R}^{12\text{a}})\text{C}(=\text{Y})\text{OR}^{11\text{a}}$, $-\text{N}(\text{R}^{12\text{a}})\text{C}(=\text{Y})\text{N}(\text{R}^{10\text{a}})\text{R}^{11\text{a}}$, $-\text{NR}^{12\text{a}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10\text{a}}$, $-\text{NR}^{12\text{a}}\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{10\text{a}})\text{R}^{11\text{a}}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{10\text{a}})\text{R}^{11\text{a}}$, $-\text{SC}(=\text{Y})\text{R}^{10\text{a}}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10\text{a}}$, alquilo de C_{1-12} , heterocicloalquilo (estos últimos dos grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de =O y E^8), arilo o heteroarilo (estos últimos dos grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de E^9);

15 o cualesquiera dos sustituyentes B^1 , cuando están unidos al mismo átomo de carbono (formando así un espirociclo), pueden estar enlazados entre sí para formar un anillo de 3 a 12 miembros (por ejemplo, de 3 a 6 miembros), que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos (por ejemplo de uno a tres, seleccionados preferentemente de azufre, oxígeno y nitrógeno), dicho anillo contiene opcionalmente uno o más enlaces dobles (por ejemplo de uno a tres), y el anillo mismo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, =O y alquilo de C_{1-3} sustituido opcionalmente con uno o más átomos de flúor;

20 cada $\text{R}^{10\text{a}}$, $\text{R}^{11\text{a}}$, $\text{R}^{12\text{a}}$, $\text{R}^{10\text{b}}$ y $\text{R}^{11\text{b}}$ representa independientemente, en cada ocasión que se usa en el presente documento, hidrógeno, alquilo de C_{1-12} , heterocicloalquilo (estos últimos dos grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de =O, =S, =N(R^{20}) y E^{10}), arilo o heteroarilo (estos últimos dos grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de E^{11}); o

25 cualquier par relevante de $\text{R}^{10\text{a}}$, $\text{R}^{11\text{a}}$ y $\text{R}^{12\text{a}}$ (por ejemplo, cuando están unidos al mismo átomo, un átomo adyacente (es decir, en una relación 1,2-), o a átomos que son dos átomos separados (es decir, en una relación 1,3-)), y/o cualquier par de $\text{R}^{10\text{b}}$ y $\text{R}^{11\text{b}}$, pueden estar enlazados entre sí para formar (por ejemplo junto con el átomo de nitrógeno requerido al que pueden estar unidos), un anillo de 4 a 20 miembros (por ejemplo, de 4 a 12), que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos (por ejemplo, además de los que ya pueden estar presentes, por ejemplo (a) heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre), que contiene opcionalmente una o más insaturaciones (preferentemente enlaces dobles), y dicho anillo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de =O, =S, =N(R^{20}) y E^{12} ;

30 cada E^1 , E^2 , E^3 , E^4 , E^5 , E^6 , E^7 , E^8 , E^9 , E^{10} , E^{11} y E^{12} representa, independientemente en cada ocasión que se usa en el presente documento:

(i) Q^4 ;

(ii) alquilo de C_{1-12} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de =O y Q^5 ; o

35 cualesquiera dos grupos E^1 , E^2 , E^3 , E^4 , E^5 , E^6 , E^7 , E^8 , E^9 , E^{10} , E^{11} o E^{12} , por ejemplo en los grupos alquilo de C_{1-12} , por ejemplo cuando están unidos a los mismos átomos de carbono o a átomos de carbono adyacentes, o en grupos arilo, por ejemplo cuando están unidos a átomos de carbono adyacentes, pueden estar enlazados entre sí para formar un anillo de 3 a 12 miembros que contiene opcionalmente una o más insaturaciones (por ejemplo, de una a tres, preferentemente enlaces dobles), y dicho anillo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de =O y J^1 ;

40 cada Q^4 y Q^6 representa, independientemente, en cada ocasión que se usa en el presente documento: halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{R}^{21}$, $-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(=\text{Y})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(=\text{Y})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(=\text{Y})\text{N}(\text{R}^{20})\text{R}^{21}$, $-\text{OC}(=\text{Y})-\text{R}^{20}$, $-\text{OC}(=\text{Y})-\text{OR}^{20}$, $-\text{OC}(=\text{Y})\text{N}(\text{R}^{20})\text{R}^{21}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{OR}^{20}$, $-\text{OP}(=\text{Y})(\text{OR}^{20})(\text{OR}^{21})$, $-\text{OP}(\text{OR}^{20})(\text{OR}^{21})$, $-\text{N}(\text{R}^{22})\text{C}(=\text{Y})\text{R}^{21}$, $-\text{N}(\text{R}^{22})\text{C}(=\text{Y})\text{OR}^{21}$, $-\text{N}(\text{R}^{22})\text{C}(=\text{Y})\text{N}(\text{R}^{20})\text{R}^{21}$, $-\text{NR}^{22}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{20}$, $-\text{NR}^{22}\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{20})\text{R}^{21}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{20})\text{R}^{21}$, $-\text{SC}(=\text{Y})\text{R}^{20}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{20}$, $-\text{SR}^{20}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{20}$, alquilo de C_{1-6} , heterocicloalquilo (estos últimos dos grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de =O y J^2), arilo o heteroarilo (estos últimos dos grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de J^3);

45 cada Y representa, independientemente en cada ocasión que se usa en el presente documento, =O, =S, =NR²³ o =N-CN;

50 cada R^{20} , R^{21} , R^{22} y R^{23} representa, independientemente en cada ocasión que se usa en el presente documento, hidrógeno, alquilo de C_{1-6} , heterocicloalquilo (estos últimos dos grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de J^4 y =O), arilo o heteroarilo (estos últimos dos grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de J^5); o

55 cualquier par relevante de R^{20} , R^{21} y R^{22} (por ejemplo, cuando están unidos al mismo átomo, un átomo adyacente (es decir, en una relación 1,2-), o a átomos que son dos átomos separados (es decir, en una relación 1,3-)), pueden estar enlazados entre sí para formar (por ejemplo junto con el átomo de nitrógeno requerido al que pueden estar unidos), un anillo de 4 a 20 miembros (por ejemplo, de 4 a 12), que contiene opcionalmente uno o más

heteroátomos (por ejemplo, además de los que ya pueden estar presentes, por ejemplo (a) heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre), que contiene opcionalmente una o más insaturaciones (preferentemente enlaces dobles), y dicho anillo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de J^6 y =O;

5 cada J^1 , J^2 , J^3 , J^4 , J^5 y J^6 representa, independientemente en cada ocasión que se usa en el presente documento:

(i) Q^7 ;

(ii) alquilo de C_{1-6} o heterocicloalquilo, ambos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de =O y Q^8 ;

10 cada Q^7 y Q^8 representa, independientemente en cada ocasión que se usa en el presente documento: -CN o, preferentemente, halógeno, $-N(R^{50})R^{51}$, $-OR^{50}$, $-C(=Y^a)-R^{50}$, $-C(=Y^a)-OR^{50}$, $-C(=Y^a)N(R^{50})R^{51}$, $-N(R^{52})C(=Y^a)R^{51}$, $-NR^{52}S(O)_2R^{50}$, $-S(O)_2R^{50}$, $-SR^{50}$, $-S(O)R^{50}$ o alquilo de C_{1-6} sustituido opcionalmente con uno o más átomos de flúor;

cada Y^a representa, independientemente en cada ocasión que se usa en el presente documento, =O, =S, $=NR^{53}$ o =N-CN;

15 cada R^{50} , R^{51} , R^{52} y R^{53} representa, independientemente en cada ocasión que se usa en el presente documento, hidrógeno o alquilo de C_{1-6} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de flúor, $-OR^{60}$ y $-N(R^{61})R^{62}$; o

20 cualquier par relevante de R^{50} , R^{51} y R^{52} (por ejemplo, cuando están unidos al mismo átomo o a átomos adyacentes), pueden estar enlazados entre sí para formar un anillo de 3 a 8 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos (por ejemplo, además de los que ya pueden estar presentes, heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre), que contiene opcionalmente una o más insaturaciones (preferentemente enlaces dobles), y dicho anillo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de =O y alquilo de C_{1-3} ;

R^{60} , R^{61} y R^{62} representan, independientemente, hidrógeno o alquilo de C_{1-6} sustituido opcionalmente con uno o más átomos de flúor;

25 o un éster, amida, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

dichos compuestos, ésteres, amidas, solvatos y sales se denominan en adelante "los compuestos de la invención".

30 Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de adición de ácido y las sales de adición de base. Dichas sales se pueden formar por los medios convencionales, por ejemplo por reacción de una forma de ácido libre o base libre de un compuesto de fórmula I, con uno o más equivalentes de un ácido o base adecuada, opcionalmente en un disolvente, o en un medio en el cual es insoluble la sal, seguido por la eliminación de dicho disolvente, o dicho medio, usando las técnicas estándar (por ejemplo, al vacío, por liofilización o por filtración). Las sales también se pueden preparar por medio de intercambio de un contraion de un compuesto de la invención en forma de una sal por otro contraion, por ejemplo usando una resina de intercambio iónico adecuada.

35 La frase "éster, amida, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo" incluye las sales de los ésteres o amidas farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de ésteres, amidas o sales farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, se pueden mencionar ésteres y amidas farmacéuticamente aceptables como los que se definen en el presente documento, y también solvatos o sales farmacéuticamente aceptables. También están incluidos dentro del alcance de la invención los ésteres y amidas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención. Los ésteres y amidas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención se pueden formar a partir de los compuestos correspondientes que tienen un grupo adecuado, por ejemplo un grupo ácido, convertido en el éster o amida adecuada. Por ejemplo, los ésteres farmacéuticamente aceptables que se pueden mencionar (de ácidos carboxílicos de los compuestos de la invención), incluyen ésteres de alquilo de C_{1-6} sustituido opcionalmente, arilo de C_{5-10} y/o aril (C_{5-10})-alquilo de C_{1-6} . Las amidas farmacéuticamente aceptables que se pueden mencionar (de ácidos carboxílicos de los compuestos de la invención), incluyen las de la fórmula $-C(O)N(R^{z1})R^{z2}$, en la que R^{z1} y R^{z2} representan independientemente alquilo de C_{1-6} sustituido opcionalmente, arilo de C_{5-10} , o aril(C_{5-10})-alquilo de C_{1-6} . Preferentemente, los grupos alquilo de C_{1-6} que se pueden mencionar en el contexto de dichos ésteres y amidas farmacéuticamente aceptables, no son cíclicos, por ejemplo, son lineales y/o ramificados.

Compuestos de la invención adicionales que se pueden mencionar incluyen los derivados carbamato, carboxamido o ureido de los compuestos de la reivindicación 1, por ejemplo los derivados de grupos funcionales amino existentes.

50 El término "profármaco" de un compuesto relevante de la invención incluye cualquier compuesto que, después de su administración oral o parenteral, es metabolizado *in vivo* formando el compuesto de la invención en una cantidad detectable experimentalmente, y en el transcurso de un tiempo predeterminado (por ejemplo durante un intervalo de administración de entre 6 y 24 horas (es decir, de una a cuatro veces al día)). Para evitar dudas, el término "administración parenteral" incluye toda forma de administración diferente de la administración oral.

Los profármacos de los compuestos de la reivindicación 1 se pueden preparar modificando los grupos funcionales presentes en el compuesto, de tal manera que las modificaciones sean revertidas *in vivo* cuando dicho profármaco se administra a un sujeto mamífero. Normalmente las modificaciones se logran sintetizando el compuesto original con un sustituyente de profármaco. Los profármacos incluyen los compuestos de la invención en los que un grupo hidroxilo, amino, sulfhidrilo, carboxi o carbonilo de un compuesto está unido a cualquier grupo que puede ser separado *in vivo* para regenerar el grupo hidroxilo, amino, sulfhidrilo, carboxi o carbonilo libre, respectivamente.

Los ejemplos de profármacos incluyen, sin limitación, ésteres y carbamatos de grupos funcionales hidroxilo, grupos ésteres de grupos funcionales carboxilo, derivados N-acilo y bases de N-Mannich. Información general sobre los profármacos se puede encontrar por ejemplo en Bundegaard, H. "Design of Prodrugs" p. 1-92, Elsevier, Nueva York-Oxford (1985).

Los compuestos de la invención pueden contener enlaces dobles y por lo tanto pueden existir como isómeros geométricos E (*entgegen*) y Z (*zusammen*) en cada enlace doble individual. Los compuestos de la invención también pueden abarcar isómeros de posición. Todos estos isómeros (por ejemplo, si un compuesto de la invención incorpora un enlace doble o un anillo fusionado están abarcadas las formas *cis* y *trans*), y sus mezclas están incluidas dentro del alcance de la invención (por ejemplo, los isómeros de posición individuales y las mezclas de los mismos pueden estar incluidos dentro del alcance de la invención).

Los compuestos de la invención también pueden presentar tautomerismo. Todas las formas tautoméricas (o tautómeros) y sus mezclas están incluidos dentro del alcance de la invención. El término "tautómero" o "forma tautomérica" se refiere a isómeros estructurales de diferentes energías que son interconvertibles mediante una barrera de energía baja. Por ejemplo, los tautómeros de protón (conocidos también como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones mediante migración de un protón, como las isomerizaciones ceto-enol e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones por reorganización de algunos de los electrones de unión.

Los compuestos de la invención también pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos y por lo tanto pueden mostrar isomería óptica y/o diastereoisomerismo. Los diastereoisómeros se pueden separar usando las técnicas convencionales, por ejemplo cromatografía o cristalización fraccionada. Los diversos estereoisómeros se pueden aislar por separación de una mezcla racémica u otra mezcla de compuestos usando las técnicas convencionales, por ejemplo cristalización fraccionada o HPLC. Alternativamente, los isómeros ópticos deseados se pueden preparar por reacción de los materiales iniciales ópticamente activos adecuados en condiciones que no ocasionan racemización ni epimerización (es decir, un procedimiento de "colección quiral"), por reacción del material inicial adecuado con un "auxiliar quiral" que subsiguientemente se puede quitar en un paso adecuado, por derivación (es decir, una resolución, que incluye una resolución dinámica), por ejemplo con un ácido homoquiral, seguido por separación de los derivados diastereoméricos por los medios convencionales como cromatografía, o por reacción con un reactivo quiral o catalizador quiral adecuado, todo en condiciones conocidas para el experto en la técnica.

Todos los estereoisómeros (que incluyen, sin limitación, diastereoisómeros, enantiómeros y atropisómeros) y sus mezclas (por ejemplo las mezclas racémicas) están incluidos dentro del alcance de la invención.

En las estructuras mostradas en el presente documento, cuando no se especifica la estereoquímica de un átomo quiral particular, entonces se contemplan e incluyen todos los estereoisómeros como compuestos de la invención. Cuando se especifica la estereoquímica con una cuña llena o una línea discontinua que representa una configuración particular, entonces así se especifica o define ese estereoisómero.

Los compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas y solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como el agua, etanol, etcétera, y se considera que la presente invención abarca las formas tanto solvatadas como no solvatadas.

La presente invención también abarca los compuestos de la presente invención marcados con isótopo, que son idénticos a los que se describen en el presente documento, excepto por el hecho de que uno o más átomos están reemplazados con un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferentes de la masa atómica o número de masa encontrados usualmente en la naturaleza (o los encontrados más abundantemente en la naturaleza). Todos los isótopos de cualquier átomo o elemento particular especificado en el presente documento se contemplan dentro del alcance de los compuestos de la invención. Los isótopos ejemplares que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen los isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I y ^{125}I . Algunos compuestos de la presente invención marcados con isótopo (por ejemplo, los marcados con ^3H y ^{14}C) son útiles en el compuesto y para pruebas de distribución del sustrato en el tejido. Los isótopos tritados (^3H) y de carbono 14 (^{14}C) son útiles por su facilidad de preparación y detección. Además, la sustitución con isótopos más pesados como deuterio (es decir, ^2H) puede producir algunas ventajas terapéuticas que se originan de una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo un aumento de la vida media *in vivo*) o una reducción de los requerimientos de administración de las dosis, y por lo tanto pueden ser preferentes en algunas circunstancias. Los isótopos de emisión de positrones tales como ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C y ^{18}F son útiles para estudios de tomografía de emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor del sustrato. Los compuestos de la presente invención marcados con isótopo se pueden preparar siguiendo en general procedimientos análogos a los que se describen en el

esquema 1 y/o los ejemplos que se proporcionan posteriormente en el presente documento, sustituyendo un reactivo no marcado con un reactivo marcado con isótopo.

5 A menos que se especifique de otra manera, los grupos alquilo de C_{1-q} definidos en el presente documento (en los que q es el límite superior de la escala) pueden ser de cadena lineal o, cuando hay un número suficiente de átomos de carbono (es decir, un mínimo de dos o tres, según sea adecuado), pueden ser de cadena ramificada o cíclicos (formando así un grupo cicloalquilo de C_{3-q}). Dichos grupos cicloalquilo pueden ser monocíclicos o bicíclicos y además pueden ser de puente. Además, cuando hay un número suficiente de átomos de carbono (es decir, un mínimo de cuatro), dichos grupos también pueden ser parcialmente cíclicos. Dichos grupos alquilo también pueden ser saturados o, cuando hay un número suficiente de átomos de carbono (esto es, un mínimo de dos), pueden ser insaturados (formando por ejemplo un grupo alqueno de C_{2-q} o alquino de C_{2-q}).

A menos que se indique de otra manera, el término alqueno de C_{1-q} definido en el presente documento (en la que q es el límite superior de la escala) puede ser de cadena lineal o, cuando hay un número suficiente de átomos de carbono, puede ser saturado o insaturado (formando así por ejemplo un grupo enlazador de alqueno o alquino). Sin embargo, dichos grupo alqueno de C_{1-q} pueden no estar ramificados.

15 Los grupos cicloalquilo de C_{3-q} (en la que q es el límite superior del intervalo) que se pueden mencionar específicamente pueden ser grupos alquilo monocíclicos o bicíclicos, dichos grupos cicloalquilo, además, pueden estar puenteados (formando así, por ejemplo, sistemas de anillos fusionados, tales como tres grupos cicloalquilo fusionados). Dichos grupos cicloalquilo pueden ser saturados o insaturados y contienen uno o más enlaces dobles (formando por ejemplo un grupo cicloalqueno). Los sustituyentes pueden estar unidos en cualquier punto al grupo cicloalquilo. Además, cuando hay un número suficiente (es decir, un mínimo de cuatro), dichos grupos cicloalquilo también pueden ser parcialmente cíclicos.

El término "halógeno", tal como se usa en el presente documento, incluye preferentemente flúor, cloro, bromo y yodo.

25 Los grupos heterocicloalquilo que se pueden mencionar incluyen los grupos heterocicloalquilo no aromáticos monocíclicos y bicíclicos en los que por lo menos uno de los átomos del sistema de anillo (por ejemplo de uno a cuatro) es diferente de carbono (es decir, un heteroátomo), y en los que el número total de átomos en el sistema de anillos es de entre 3 y 20 (por ejemplo entre tres y diez, por ejemplo entre 3 y 8, tal como de 5 a 8). Dichos grupos heterocicloalquilo también pueden estar puenteados. Además, dichos grupos heterocicloalquilo pueden ser saturados o insaturados y contienen uno o más enlaces dobles o triples, formando por ejemplo un grupo heterocicloalqueno de C_{2-q} (en la que q es el límite superior de la escala). Los grupos heterocicloalquilo de C_{2-q} que se pueden mencionar incluyen 7-azabicyclo[2.2.1]heptano, 6-azabicyclo[3.1.1]heptano, 6-azabicyclo[3.2.1]octano, 8-azabicyclo[3.2.1]octano, aziridino, azetidino, dihidropirano, dihidropiridino, dihidropirrolino (que incluye 2,5-dihidropirrolino), dioxolano (que incluye 1,3-dioxolano), dioxano (que incluye 1,3-dioxano y 1,4-dioxano), ditanol (que incluye 1,4-ditanol), ditiolano (que incluye 1,3-ditiolano), imidazolidino, imidazolino, morfolino, 7-oxabicyclo[2.2.1]heptano, 6-oxabicyclo[3.2.1]octano, oxetano, oxirano, piperazino, piperidino, pirano, pirazolidino, pirrolidino, pirrolidino, pirrolino, quinuclidino, sulfolano, 3-sulfoleno, tetrahidropirano, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiridilo (tal como 1,2,3,4-tetrahidropiridilo y 1,2,3,6-tetrahidropiridilo), tianol, tiorano, tiolano, tiomorfolino, tritanol (que incluye 1,3,5-tritanol), tropano, etcétera. Los sustituyentes en los grupos heterocicloalquilo, cuando sea adecuado, pueden estar localizados en cualquier átomo del sistema de anillo, incluso un heteroátomo. El punto de unión de los grupos heterocicloalquilo puede ser mediante cualquier átomo en el sistema de anillo, incluyendo (cuando sea adecuado) un heteroátomo (tal como un átomo de nitrógeno), o un átomo en cualquier anillo carbocíclico fusionado que pueda estar presente como parte del sistema de anillo. Los grupos heterocicloalquilo también pueden estar en forma *N*- o *S*-oxidada. Puede indicarse que el heterocicloalquilo mencionado en el presente documento es específicamente monocíclico o bicíclico.

45 Para evitar dudas, el término "bicíclico" (por ejemplo cuando se usa en el contexto de grupos heterocicloalquilo) se refiere a grupos en los que el segundo anillo de un sistema de dos anillos está formado entre dos átomos adyacentes del primer anillo. El término "puenteado" (por ejemplo usado en el contexto de grupos cicloalquilo o heterocicloalquilo) se refiere a grupos monocíclicos o bicíclicos en los que dos átomos no adyacentes están enlazados por una cadena de alqueno o heteroalqueno (según sea adecuado).

50 Los grupos arilo que se pueden mencionar incluyen grupos arilo de C_{6-20} , tal como C_{6-12} (por ejemplo de C_{6-10}). Dichos grupos pueden ser monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos y tienen entre 6 y 12 átomos de carbono de anillo (por ejemplo 6 y 10), en los que por lo menos un anillo es aromático. Los grupos arilo de C_{6-10} incluyen fenilo, naftilo, etcétera, tales como 1,2,3,4-tetrahidronaftilo. El punto de unión de los grupos arilo puede ser mediante cualquier átomo del sistema de anillo. Por ejemplo, cuando el grupo arilo es policíclico, el punto de unión puede ser mediante un átomo que incluye un átomo de un anillo no aromático. Sin embargo, cuando los grupos arilo son policíclicos (por ejemplo bicíclicos o tricíclicos), preferentemente están enlazados al resto de la molécula mediante un anillo aromático.

A menos que se especifique de otra manera, el término "heteroarilo" cuando se usa en el presente documento se refiere a un grupo aromático que contiene uno o más heteroátomos (por ejemplo de uno a cuatro heteroátomos),

seleccionados preferentemente de N, O, y S. Los grupos heteroarilo incluyen los que tienen entre 5 y 20 miembros (por ejemplo entre 5 y 10), y pueden ser monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos, con la condición de que por lo menos uno de los anillos sea aromático (formando así, por ejemplo, un grupo heteroaromático mono-, bi-, o tricíclico). Cuando el grupo heteroarilo es policíclico, el punto de unión puede ser mediante un átomo que incluye un átomo de un anillo no aromático. Sin embargo, cuando los grupos heteroarilo son policíclicos (por ejemplo bicíclicos o tricíclicos), preferentemente están enlazados al resto de la molécula mediante un anillo aromático. Los grupos heteroarilo que se pueden mencionar incluyen 3,4-dihidro-1*H*-isoquinolinilo, 1,3-dihidroisoindolilo, 1,3-dihidroisoindolilo (por ejemplo, 3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-ilo, 1,3-dihidroisoindol-2-ilo, 1,3-dihidroisoindol-2-ilo; esto es, grupos heteroarilo que están enlazados mediante un anillo no aromático), o, preferentemente, acridinilo, benzoimidazolilo, benzodioxanilo, benzodioxepinilo, benzodioxolilo (que incluye 1,3-benzodioxolilo), benzofuranilo, benzofurazanilo, benzotiadiazolilo (que incluye 2,1,3-benzotiadiazolilo), benzotiazolilo, benzoxadiazolilo (que incluye 2,1,3-benzoxadiazolilo), benzoxazinilo (que incluye 3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazinilo), benzoxazolilo, benzomorfolinilo, benzoselenadiazolilo (que incluye 2,1,3-benzoselenadiazolilo), benzotienilo, carbazolilo, cromanilo, cinolinilo, furanilo, imidazolilo, imidazo[1,2-*a*]piridilo, indazolilo, indolinilo, indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiocromanilo, isoxazolilo, naftiridinilo (que incluye 1,6-naftiridinilo o, preferentemente, 1,5-naftiridinilo y 1,8-naftiridinilo), oxadiazolilo (que incluye 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo y 1,3,4-oxadiazolilo), oxazolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinolizínilo, quinoxalinilo, tetrahidroisoquinolinilo (que incluye 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo y 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolinilo), tetrahidroquinolinilo (que incluye 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo y 5,6,7,8-tetrahidroquinolinilo), tetrazolilo, tiadiazolilo (que incluye 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo y 1,3,4-tiadiazolilo), tiazolilo, tiocromanilo, tiofenetilo, tienilo, triazolilo (que incluye 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo y 1,3,4-triazolilo), etcétera. Los sustituyentes en los grupos heteroarilo, cuando es adecuado, pueden estar localizados en cualquier átomo de sistema de anillo, incluso en un heteroátomo. El punto de unión de los grupos heteroarilo puede ser mediante cualquier átomo del sistema de anillo, incluso (cuando sea adecuado) un heteroátomo (tal como un átomo de nitrógeno); o un átomo en cualquier anillo carboxílico fusionado puede estar presente como parte del sistema de anillo. Los grupos heteroarilo también pueden estar en forma *N*- o *S*-oxidada. Se puede indicar que los grupos heteroarilo mencionados en el presente documento son específicamente monocíclicos o bicíclicos. Cuando los grupos heteroarilos son policíclicos en los que está presente un anillo no aromático, entonces ese anillo no aromático puede estar sustituido con uno o más grupos =O.

Se puede indicar específicamente que el grupo heteroarilo es monocíclico o bicíclico. Cuando se especifica que el heteroarilo es bicíclico, entonces puede consistir en un anillo monocíclico de cinco, seis o siete miembros (por ejemplo un anillo de heteroarilo monocíclico) fusionado con otro anillo de cinco, seis o siete miembros (por ejemplo un anillo de arilo o heteroarilo monocíclico).

Los heteroátomos que se pueden mencionar incluyen fósforo, silicio, boro, y preferentemente, oxígeno, nitrógeno y azufre.

Para evitar dudas, cuando se indica en el presente documento que un grupo (por ejemplo un grupo alquilo de C₁₋₁₂) puede estar sustituido con uno o más sustituyentes (por ejemplo seleccionados de E⁶), entonces esos sustituyentes (por ejemplo definidos por E⁶) son independientes entre sí. Esto es, dichos grupos pueden estar sustituidos con el mismo sustituyente (por ejemplo definido por E⁶) o con diferentes sustituyentes (definidos por E⁶).

Para evitar dudas, cuando la identidad de dos o más sustituyentes en un compuesto de la invención puede ser igual, las identidades reales de los sustituyentes respectivos de ninguna manera son interdependientes. Por ejemplo, en la situación en la que está presente más de un sustituyente Q¹ (o por ejemplo E⁶), entonces los sustituyentes Q¹ (o por ejemplo E⁶) pueden ser iguales o diferentes. Además, en el caso en el que están presentes dos sustituyentes Q¹ (o dos E⁶), en el que uno representa -OR^{10a} (o por ejemplo -OR²⁰, según sea adecuado) y el otro representa -C(O)₂R^{10a} (o por ejemplo -C(O)₂R²⁰, según sea adecuado), entonces los grupos R^{10a} o R²⁰ no se consideran interdependientes. También, cuando por ejemplo están presentes dos sustituyentes -OR^{10a}, entonces los grupos -OR^{10a} pueden ser iguales o diferentes (es decir, cada grupo R^{10a} puede ser igual o diferente).

Para evitar dudas, cuando se usa en el presente documento una expresión tal como "E¹ a E¹²", el experto en la técnica entenderá que significa E¹, E², E³, E⁴, E⁵, E⁶, E⁷, E⁸, E⁹, E¹⁰, E¹¹ y E¹², de forma inclusiva.

Todas las características individuales mencionadas en el presente documento (por ejemplo las características preferidas) se pueden tomar aisladamente o en combinación con cualquier otra característica mencionada en el presente documento (que incluye la característica preferida) (por lo tanto, las características preferidas pueden tomarse en conjunto con otras características preferidas, o independientemente de las mismas).

El experto en la técnica apreciará que los compuestos de la invención que son el sujeto de la presente invención incluyen los que son estables. Esto es, los compuestos de la invención incluyen aquellos que son suficientemente robustos para resistir el aislamiento de, por ejemplo, una mezcla de reacción, hasta un grado de pureza útil.

Los compuestos de la invención que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que:

R^4 representa hidrogeno o un sustituyente seleccionado de halógeno, $-CN$, $-OR^{10b}$, $-N(R^{10b})R^{11b}$, $-C(O)N(R^{10b})R^{11b}$, alquilo de C_{1-6} y heterocicloalquilo (por ejemplo un heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), estos últimos dos grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de E^4 y $=O$.

Los compuestos preferentes de la invención que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que:

5 R^1 no representa un grupo heteroarilo sustituido opcionalmente (especialmente un grupo heteroarilo monocíclico, por ejemplo, un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros), tal como un grupo heteroarilo de 5 miembros que contiene dos heteroátomos (por ejemplo, un pirazolilo como 1-pirazolilo, o, especialmente, un imidazolilo como 1-imidazolilo);

10 R^1 representa: (a) como se define en el presente documento, (b) como se define en el presente documento o (c) en el que el grupo heteroarilo es un grupo heteroarilo de 5 miembros, en el que los heteroátomos se seleccionan de oxígeno y azufre, o un grupo heteroarilo de 6 miembros;

R^1 representa preferentemente (a) o (b);

15 R^6 no representa fenilo ni 3-piridilo (especialmente fenilo) (por ejemplo, en la que estos últimos dos grupos están sustituidos (por ejemplo, en posición *meta* al punto de unión con la imidazopirazina) por ejemplo con una urea (por ejemplo $-N(R^{22})C(=Y)N(R^{20})R^{21}$, en el que Y es preferentemente $=O$)).

20 Compuestos preferentes adicionales de la invención que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que, por ejemplo, especialmente cuando R^1 representa un grupo definido por el punto (c) anteriormente descrito, es decir, un grupo heteroarilo monocíclico sustituido opcionalmente (por ejemplo un grupo heteroarilo de 5 miembros como pirazolilo (por ejemplo 1-pirazolilo) o, especialmente, imidazolilo (por ejemplo 1-imidazolilo)), y/o cuando R^5 representa fenilo o 3-piridilo (por ejemplo en la que estos últimos dos grupos están sustituidos (por ejemplo en posición *meta* al punto de unión con la imidazopirazina) por ejemplo con una urea (por ejemplo $-N(R^{22})C(=Y)N(R^{20})R^{21}$, en la que Y es preferentemente $=O$), entonces, preferentemente:

R^3 representa un sustituyente diferente de hidrógeno;

25 cuando R^3 representa un sustituyente diferente de hidrógeno, entonces es, preferentemente, Q^1 , en el que Q^1 representa heterocicloalquilo (por ejemplo, piperidinilo, dicho grupo heterocicloalquilo está unido a la imidazopirazina mediante un átomo de carbono o, preferentemente, de nitrógeno), o muy preferentemente Q^1 representa halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^{10a})R^{11a}$, $-OR^{10a}$, $-C(=Y)-R^{10a}$, $-C(=Y)-OR^{10a}$, $-C(=Y)N(R^{10a})R^{11a}$, $-OC(=Y)-R^{10a}$, $-OC(=Y)-OR^{10a}$, $-OC(=Y)N(R^{10a})R^{11a}$, $-OS(O)_2OR^{10a}$, $-OP(=Y)(OR^{10a})(OR^{11a})$, $-OP(OR^{10a})(OR^{11a})$, $-N(R^{12a})C(=Y)R^{11a}$, $-N(R^{12a})C(=Y)OR^{11a}$, $-N(R^{12a})C(=Y)N(R^{10a})R^{11a}$, $-NR^{12a}S(O)_2R^{10a}$, $-NR^{12a}S(O)_2N(R^{10a})R^{11a}$, $-S(O)_2N(R^{10a})R^{11a}$, $-SC(=Y)R^{10a}$, $-S(O)_2R^{10a}$, $-SR^{10a}$ o $-S(O)R^{10a}$ (y de preferencia Q^1 representa halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^{10a}$, $-C(=Y)N(R^{10a})R^{11a}$, $-N(R^{12a})C(=Y)R^{11a}$, $-NR^{12a}S(O)_2R^{10a}$ y, en especial, $-N(R^{10a})R^{11a}$);

30 cuando R^3 representa un sustituyente diferente de hidrógeno, entonces preferentemente no representa alquilo de C_{1-12} (por ejemplo de C_{1-6}) sustituido opcionalmente, heterocicloalquilo (preferentemente unido a la imidazopirazina mediante un átomo de carbono), arilo (por ejemplo fenilo) o heteroarilo; y/o

35 por lo menos uno de R^2 y R^4 no representa hidrógeno, es decir, cualquiera de R^2 y R^4 puede representar hidrógeno y el otro (o ambos) representa un sustituyente como se define en el presente documento.

40 Compuestos preferentes adicionales de la invención que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que, por ejemplo, especialmente cuando R^1 representa un grupo definido por el punto (c) anteriormente descrito, es decir, un grupo heteroarilo monocíclico sustituido opcionalmente (por ejemplo un grupo heteroarilo de 5 miembros tal como (por ejemplo 1-pirazolilo), o en especial imidazolilo (por ejemplo 1-imidazolilo)), y/o cuando R^5 representa fenilo o 3-piridilo (por ejemplo en la que estos últimos dos grupos están sustituidos, por ejemplo en posición *meta* al punto de unión con la imidazopirazina, por ejemplo con una urea como $-N(R^{22})C(=Y)N(R^{20})R^{21}$, en la que Y es preferentemente $=O$), entonces preferentemente:

45 B^1 , B^2 y/o B^3 (por ejemplo B^3) no representan o no contienen grupos aromáticos (tales como piridilo, por ejemplo 4-piridilo);

50 B^1 , B^2 y/o B^3 (por ejemplo B^3) representan independientemente halógeno, $-NO_2$, $-CN$, $-N(R^{10a})R^{11a}$, $-OR^{10a}$, $-C(=Y)-R^{10a}$, $-C(=Y)-OR^{10a}$, $-C(=Y)N(R^{10a})R^{11a}$, $-N(R^{12a})C(=Y)R^{11a}$, $-N(R^{12a})C(=Y)OR^{11a}$, $-N(R^{12a})C(=Y)N(R^{10a})R^{11a}$, $-NR^{12a}S(O)_2R^{10a}$, $-NR^{12a}S(O)_2N(R^{10a})R^{11a}$, $-S(O)_2N(R^{10a})R^{11a}$, $-SC(=Y)R^{10a}$, $-SC(=Y)OR^{10a}$, $-S(O)_2R^{10a}$, alquilo de C_{1-12} o heterocicloalquilo (estos últimos dos grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de $=O$ y E^3), o dos sustituyentes B^1 pueden estar enlazados entre sí como se define en el presente documento (es decir/por ejemplo para formar un espirociclo);

cada R^{10a} , R^{11a} , R^{12a} , R^{10b} y R^{11b} (por ejemplo cuando está presente un grupo B^3) representa, independientemente en cada ocasión que se usa en el presente documento, hidrógeno, alquilo de C_{1-12} o heterocicloalquilo (estos últimos dos grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de $=O$, $=S$, $=N(R^{20})$ y

5 E^{10}); o cualquier par relevante de R^{10a} , R^{11a} y R^{12a} y/o cualquier par de R^{10b} y R^{11b} pueden estar enlazados entre sí como se define en el presente documento, pero cuando por ejemplo están presentes uno o más grupos E^8 , E^{10} y/o E^{12} (que representan independientemente Q^4 o alquilo de C_{1-12} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de =O y Q^5), entonces esos grupos Q^4 y Q^5 no representan, ni contienen, anillos aromáticos, es decir, entonces: cada Q^4 y Q^5 representa, independientemente en cada ocasión que se usa en el presente documento: halógeno, -CN, -NO₂, -N(R²⁰)R²¹, -OR²⁰, -C(=Y)-R²⁰, -C(=Y)-OR²⁰, -C(=Y)N(R²⁰)R²¹, -OC(=Y)-R²⁰, -OC(=Y)-OR²⁰, -OC(=Y)N(R²⁰)R²¹, -OS(O)₂OR²⁰, -OP(=Y)(OR²⁰)(OR²¹), -OP(OR²⁰)(OR²¹), -N(R²²)C(=Y)R²¹, -N(R²²)C(=Y)OR²¹, -N(R²²)C(=Y)N(R²⁰)R²¹, -NR²²S(O)₂R²⁰, -NR²²S(O)₂N(R²⁰)R²¹, -S(O)₂N(R²⁰)R²¹, -SC(=Y)R²⁰, -S(O)₂R²⁰, -SR²⁰, -S(O)R²⁰, alquilo de C_{1-6} o heterocicloalquilo (estos últimos dos grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de =O y J^2);

10 cada R^{20} , R^{21} , R^{22} y R^{23} representa, independientemente, hidrógeno, alquilo de C_{1-6} o heterocicloalquilo (estos últimos dos grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de J^4 y =O).

15 Compuestos preferentes adicionales de la invención que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que (por ejemplo, cuando R^5 representa un grupo aromático monocíclico, tal como fenilo o piridilo, por ejemplo 3-piridilo, por ejemplo en la que estos últimos dos grupos están sustituidos, por ejemplo en posición *meta* al punto de unión con la imidazopirazina, por ejemplo con una urea como -N(R²²)C(=Y)N(R²⁰)R²¹, en la que Y es preferentemente =O):

R^3 preferentemente no representa -C(=Y)-OR^{10a} (particularmente cuando, por ejemplo, R^1 representa un grupo heteroarilo, por ejemplo piridilo);

20 R^3 preferentemente representa (particularmente cuando por ejemplo R^1 representa un grupo heteroarilo, por ejemplo piridilo) hidrógeno o, más preferentemente, un sustituyente seleccionado de heterocicloalquilo (por ejemplo uno que esté unido a la imidazopirazina mediante un átomo de nitrógeno) o, especialmente, halógeno, -CN, -NO₂, -N(R^{10a})R^{11a}, -C(=Y)-R^{10a}, -C(=Y)N(R^{10a})R^{11a}, -OC(=Y)-R^{10a}, -OC(=Y)-OR^{10a}, -OC(=Y)N(R^{10a})R^{11a}, -OS(O)₂OR^{10a}, -OP(=Y)(OR^{10a})(OR^{11a}), -OP(OR^{10a})(OR^{11a}), -N(R^{12a})C(=Y)R^{11a}, -N(R^{12a})C(=Y)OR^{11a}, -N(R^{12a})C(=Y)N(R^{10a})R^{11a}, -NR^{12a}S(O)₂R^{10a}, -NR^{12a}S(O)₂N(R^{10a})R^{11a}, -S(O)₂N(R^{10a})R^{11a}, -SC(=Y)R^{10a}, -S(O)₂R^{10a}, -SR^{10a} y -S(O)R^{10a}, o un fragmento de la fórmula IA como se ha definido anteriormente en el presente documento; y/o

cuando, por ejemplo, R^1 representa un grupo heteroarilo (por ejemplo piridilo), entonces R^3 preferentemente no representa, ni contiene, un grupo aromático (especialmente cuando R^3 representa -N(R^{10a})R^{11a}, por ejemplo en la que R^{10a} y R^{11a} están enlazados entre sí para formar por ejemplo un grupo piperazinilo), es decir:

30 cada R^{10a} , R^{11a} , R^{12a} , R^{10b} y R^{11b} (por ejemplo cuando R^1 representa un grupo (c), tal como piridilo) representa, independientemente en cada ocasión que se usa en el presente documento, hidrógeno, alquilo de C_{1-12} o heterocicloalquilo (estos últimos dos grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de =O, =S, =N(R²⁰) y E^{10}); o cualquier par relevante de R^{10a} , R^{11a} y R^{12a} y/o cualquier par de R^{10b} y R^{11b} pueden estar enlazados entre sí como se define en el presente documento (y por lo tanto pueden estar sustituidos con uno o más grupos E^{12}), pero cuando están presentes uno o más grupos E^{10} y/o E^{12} que representan independientemente Q^4 o alquilo de C_{1-12} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de =O y Q^5 , entonces esos grupos Q^4 y Q^5 no representan, ni contienen, anillos aromáticos, es decir, entonces:

40 cada Q^4 y Q^5 representa, independientemente en cada ocasión que se usa en el presente documento: halógeno, -CN, -NO₂, -N(R²⁰)R²¹, -OR²⁰, -C(=Y)-R²⁰, -C(=Y)-OR²⁰, -C(=Y)N(R²⁰)R²¹, -OC(=Y)-R²⁰, -OC(=Y)-OR²⁰, -OC(=Y)N(R²⁰)R²¹, -OS(O)₂OR²⁰, -OP(=Y)(OR²⁰)(OR²¹), -OP(OR²⁰)(OR²¹), -N(R²²)C(=Y)R²¹, -N(R²²)C(=Y)OR²¹, -N(R²²)C(=Y)N(R²⁰)R²¹, -NR²²S(O)₂R²⁰, -NR²²S(O)₂N(R²⁰)R²¹, -S(O)₂N(R²⁰)R²¹, -SC(=Y)R²⁰, -S(O)₂R²⁰, -SR²⁰, alquilo de C_{1-6} o heterocicloalquilo (estos últimos dos grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de =O y J^2);

45 cada R^{20} , R^{21} , R^{22} y R^{23} representa, independientemente, hidrógeno, alquilo de C_{1-6} o heterocicloalquilo (estos últimos dos grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de J^4 y =O).

Compuestos preferentes adicionales de la invención que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que:

50 un grupo R^1 puede no estar sustituido con un anillo aromático (por ejemplo un grupo heteroarilo); B^1 , B^2 y/o B^3 (por ejemplo, B^1) no representan ni contienen grupos aromáticos (por ejemplo, heteroaromáticos) (especialmente cuando R^1 representa un grupo (a), es decir, -N(R^{1a})R^{1b});

55 B^1 , B^2 y B^3 (por ejemplo, B^1) representan, independientemente, arilo (sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de E^9) o, preferentemente, halógeno, -NO₂, -CN, -N(R^{10a})R^{11a}, -OR^{10a}, -C(=Y)-R^{10a}, -C(=Y)-OR^{10a}, -C(=Y)N(R^{10a})R^{11a}, -N(R^{12a})C(=Y)R^{11a}, -N(R^{12a})C(=Y)OR^{11a}, -N(R^{12a})C(=Y)N(R^{10a})R^{11a}, -NR^{12a}S(O)₂R^{10a}, -NR^{12a}S(O)₂N(R^{10a})R^{11a}, -S(O)₂N(R^{10a})R^{11a}, -SC(=Y)R^{10a}, -SC(=Y)OR^{10a}, -S(O)₂R^{10a}, alquilo de C_{1-12} o heterocicloalquilo (estos últimos dos grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de =O y E^8), o dos sustituyentes B^1 pueden estar enlazados entre sí (para formar un espirociclo) como se define en el presente documento (en especial, este es el caso en el que R^1 representa un grupo (a), es

decir $-N(R^{1a})R^{1b}$);

cada R^{10a} , R^{11a} , R^{12a} , R^{10b} y R^{11b} (por ejemplo cuando está presente un sustituyente B^1 que contiene dicha porción) representa, independientemente en cada ocasión que se usa en el presente documento, arilo (sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de E^{11}) o, preferentemente, hidrógeno, alquilo de C_{1-12} o heterocicloalquilo (estos últimos dos grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de $=O$, $=S$, $=N(R^{20})$ y E^{10}); o cualquier par relevante de R^{10a} , R^{11a} y R^{12a} y/o cualquier par de R^{10b} y R^{11b} pueden estar enlazados entre sí como se define en el presente documento (y por lo tanto, pueden estar sustituidos con uno o más grupos E^{12}), pero cuando están presentes uno o más grupos E^{10} , E^{11} y/o E^{12} que representan independientemente Q^4 o alquilo de C_{1-12} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de $=O$ y Q^5 , entonces esos grupos Q^4 y Q^5 no representan, ni contienen, anillos aromáticos (por ejemplo, heteroarilo), es decir, entonces:

cada Q^4 y Q^5 representa, independientemente en cada ocasión que se usa en el presente documento: arilo (sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de J^3) o, preferentemente, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^{20})R^{21}$, $-OR^{20}$, $-C(=Y)-R^{20}$, $-C(=Y)-OR^{20}$, $-C(=Y)N(R^{20})R^{21}$, $-OC(=Y)-R^{20}$, $-OC(=Y)-OR^{20}$, $-OC(=Y)N(R^{20})R^{21}$, $-OS(O)_2OR^{20}$, $-OP(=Y)(OR^{20})(OR^{21})$, $-OP(OR^{20})(OR^{21})$, $-N(R^{22})C(=Y)R^{21}$, $-N(R^{22})C(=Y)OR^{21}$, $-N(R^{22})C(=Y)N(R^{20})R^{21}$, $-NR^{22}S(O)_2R^{20}$, $-NR^{22}S(O)_2N(R^{20})R^{21}$, $-S(O)_2N(R^{20})R^{21}$, $-SC(=Y)R^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-SR^{20}$, $-S(O)R^{20}$, alquilo de C_{1-6} o heterocicloalquilo (estos últimos dos grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de $=O$ y J^2);

cada R^{20} , R^{21} , R^{22} y R^{23} representa, independientemente, hidrógeno, alquilo de C_{1-6} o heterocicloalquilo (estos últimos dos grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de J^4 y $=O$);

R^{1a} y R^{1b} preferentemente están enlazados entre sí para formar un anillo de 5 o 6 miembros como se define en el presente documento;

cuando R^1 representa un grupo (a), entonces preferentemente el anillo formado por el enlace de los grupos R^{1a} y R^{1b} contiene por lo menos un heteroátomo más (además del átomo de nitrógeno requerido al que R^{1a} y R^{1b} están unidos necesariamente), como se define en el presente documento;

cuando R^1 representa un grupo (a), entonces el anillo así formado (por el enlace de los grupos R^{1a} y R^{1b}), preferentemente no representa un anillo de 1-pirrolidinilo ni 1-piperidinilo (por ejemplo uno en la que ese anillo está sustituido en la posición 2, por ejemplo con un grupo metilo sustituido con un resto amino (un grupo metilamino, es decir, sustituido con B^1 , en la que B^1 representa metilo sustituido con E^8 , en la que E^8 representa Q^4 y Q^4 representa $-N(R^{20})R^{21}$) o, en la que ese anillo está sustituido en la posición 3 con un resto amino (es decir, por B^1 , en la que B^1 representa $-N(R^{10a})R^{11a}$).

Compuestos adicionales de la invención que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que, por ejemplo cuando R^1 representa un grupo (a) (por ejemplo en la que R^{1a} y R^{1b} están enlazados entre sí para formar un anillo de 5 o 6 miembros, por ejemplo un grupo 1-pirrolidinilo o 1-piperidinilo), entonces, preferentemente:

dichos grupos no están sustituidos (es decir, no contienen ningún grupo B^1);

cuando están sustituidos (por ejemplo en la posición 3 o, especialmente en la posición 2, con un grupo B^1), entonces:

B^1 representa preferentemente $-N(R^{10a})R^{11a}$ o, preferentemente, halógeno, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^{10a}$, $-C(=Y)-R^{10a}$, $-C(=Y)-OR^{10a}$, $-C(=Y)N(R^{10a})R^{11a}$, $-N(R^{12a})C(=Y)R^{11a}$, $-N(R^{12a})C(=Y)OR^{11a}$, $-N(R^{12a})C(=Y)N(R^{10a})R^{11a}$, $-NR^{12a}S(O)_2R^{10a}$, $-NR^{12a}S(O)_2N(R^{10a})R^{11a}$, $-S(O)_2N(R^{10a})R^{11a}$, $-SC(=Y)R^{10a}$, $-SC(=Y)OR^{10a}$, $-S(O)_2R^{10a}$, heterocicloalquilo (sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de $=O$ y E^8), arilo o heteroarilo (estos últimos dos grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de E^9);

cuando B^1 representa alquilo de C_{1-12} sustituido opcionalmente (por ejemplo, metilo), entonces ese grupo alquilo no está sustituido o, cuando está sustituido con uno o más grupos $=O$ y/o E^8 , entonces cuando E^8 representa Q^4 , Q^4 representa halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^{20}$, $-C(=Y)-R^{20}$, $-C(=Y)-OR^{20}$, $-C(=Y)N(R^{20})R^{21}$, $-OC(=Y)-R^{20}$, $-OC(=Y)-OR^{20}$, $-OC(=Y)N(R^{20})R^{21}$, $-OS(O)_2OR^{20}$, $-OP(=Y)(OR^{20})(OR^{21})$, $-OP(OR^{20})(OR^{21})$, $-N(R^{22})C(=Y)R^{21}$, $-N(R^{22})C(=Y)OR^{21}$, $-N(R^{22})C(=Y)N(R^{20})R^{21}$, $-NR^{22}S(O)_2R^{20}$, $-NR^{22}S(O)_2N(R^{20})R^{21}$, $-S(O)_2N(R^{20})R^{21}$, $-SC(=Y)R^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-SR^{20}$, $-S(O)R^{20}$, alquilo de C_{1-6} , heterocicloalquilo (estos últimos dos grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de $=O$ y J^2), arilo o heteroarilo (estos últimos dos grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de J^3);

cuando están sustituidos (por ejemplo en la posición 3 con un grupo B^1), entonces:

B^1 representa preferentemente halógeno, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^{10a}$, $-C(=Y)-R^{10a}$, $-C(=Y)-OR^{10a}$, $-C(=Y)N(R^{10a})R^{11a}$, $-N(R^{12a})C(=Y)R^{11a}$, $-N(R^{12a})C(=Y)OR^{11a}$, $-N(R^{12a})C(=Y)N(R^{10a})R^{11a}$, $-NR^{12a}S(O)_2R^{10a}$, $-NR^{12a}S(O)_2N(R^{10a})R^{11a}$, $-S(O)_2N(R^{10a})R^{11a}$, $-SC(=Y)R^{10a}$, $-SC(=Y)OR^{10a}$, $-S(O)_2R^{10a}$, alquilo de C_{1-12} , heterocicloalquilo (estos últimos dos

grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de =O y E⁸), arilo o heteroarilo (estos últimos dos grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de E⁹).

Compuestos preferentes adicionales de la invención que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que:

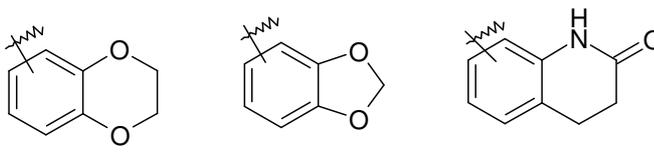
5 por lo menos uno de R² y R³ no representa un grupo aromático (es decir, un grupo arilo o heteroarilo sustituido opcionalmente);

10 por lo menos uno de R² y R³ representa hidrógeno o un sustituyente como se define en el presente documento, pero en la que cada Q¹, y opcionalmente Q², se selecciona independientemente de halógeno, -CN, -NO₂, -N(R^{10a})R^{11a}, -OR^{10a}, -C(=Y)-R^{10a}, -C(=Y)-OR^{10a}, -C(=Y)N(R^{10a})R^{11a}, -OC(=Y)-R^{10a}, -OC(=Y)-OR^{10a}, -OC(=Y)N(R^{10a})R^{11a}, -OS(O)₂OR^{10a}, -OP(=Y)(OR^{10a})(OR^{11a}), -OP(OR^{10a})(OR^{11a}), -N(R^{12a})C(=Y)R^{11a}, -N(R^{12a})C(=Y)OR^{11a}, -N(R^{12a})C(=Y)N(R^{10a})R^{11a}, -NR^{12a}S(O)₂R^{10a}, -NR^{12a}S(O)₂N(R^{10a})R^{11a}, -S(O)₂N(R^{10a})R^{11a}, -SC(=Y)R^{10a}, -S(O)₂R^{10a}, -SR^{10a}, -S(O)R^{10a}, alquilo de C₁₋₁₂ o heterocicloalquilo (estos últimos dos grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de =O, =S, =N(R^{10a}) y E⁶), o un fragmento de la fórmula IA como se ha definido anteriormente en el presente documento;

15 más preferentemente ni R² ni R³ representan un grupo aromático, es decir, estos grupos representan preferentemente hidrógeno o un sustituyente como se ha definido anteriormente.

Compuestos preferentes adicionales de la invención que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que, por ejemplo cuando R¹ representa amino (es decir, un grupo definido por el punto (a) anteriormente descrito), o en particular cuando R¹ representa un grupo definido por el punto (c) anteriormente descrito (en particular piridilo o imidazolilo), entonces:

20 R⁵ no representa fenilo sustituido opcionalmente, naftilo, indolilo, tiofenilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tiofenilo, isoxazolilo, ni:



y/o

25 R² no representa alquilo de C₁-C₁₂, -C(O)-O-R^{10a}, -C(O)-N(R^{10a})R^{11a} y/o R³ no representa H ni alquilo de C₁-C₆; y/o

30 R² representa hidrógeno o Q¹ (del modo más preferente R² representa hidrógeno), en la que Q¹ se selecciona preferentemente de halógeno, -CN, -NO₂, -N(R^{10a})R^{11a}, -OR^{10a}, -C(=Y)-R^{10a}, -OC(=Y)-R^{10a}, -OC(=Y)-OR^{10a}, -OC(=Y)N(R^{10a})R^{11a}, -OS(O)₂OR^{10a}, -OP(=Y)(OR^{10a})(OR^{11a}), -OP(OR^{10a})(OR^{11a}), -N(R^{12a})C(=Y)R^{11a}, -N(R^{12a})C(=Y)OR^{11a}, -N(R^{12a})C(=Y)N(R^{10a})R^{11a}, -NR^{12a}S(O)₂R^{10a}, -NR^{12a}S(O)₂N(R^{10a})R^{11a}, -S(O)₂N(R^{10a})R^{11a}, -SC(=Y)R^{10a}, -S(O)₂R^{10a}, -SR^{10a}, -S(O)R^{10a}, heterocicloalquilo (sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de =O, =S, =N(R^{10a}) y E⁶), arilo o heteroarilo (estos últimos dos grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de E⁷); R³ representa alquilo de C₇₋₁₂ (sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de =O, =S, =N(R^{10a}) y E⁶), y en la que Q¹ representa preferentemente alquilo de C₇₋₁₂ (sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de =O, =S, =N(R^{10a}) y E⁶), y en la que Q¹ representa preferentemente Q¹ representa halógeno, -CN, -NO₂, -N(R^{10a})R^{11a}, -OR^{10a}, -C(=Y)-R^{10a}, -C(=Y)-OR^{10a}, -C(=Y)N(R^{10a})R^{11a}, -OC(=Y)-R^{10a}, -OC(=Y)-OR^{10a}, -OC(=Y)N(R^{10a})R^{11a}, -OS(O)₂OR^{10a}, -OP(=Y)(OR^{10a})(OR^{11a}), -OP(OR^{10a})(OR^{11a}), -N(R^{12a})C(=Y)R^{11a}, -N(R^{12a})C(=Y)OR^{11a}, -N(R^{12a})C(=Y)N(R^{10a})R^{11a}, -NR^{12a}S(O)₂R^{10a}, -NR^{12a}S(O)₂N(R^{10a})R^{11a}, -S(O)₂N(R^{10a})R^{11a}, -SC(=Y)R^{10a}, -S(O)₂R^{10a}, -SR^{10a}, -S(O)R^{10a}, heterocicloalquilo (sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de =O, =S, =N(R^{10a}) y E⁶), arilo o heteroarilo (estos últimos dos grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de E⁷); o R² o R³ pueden representar un fragmento de la fórmula IA.

Los compuestos preferentes de la invención que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que, cuando R¹ representa -N(R^{1a})R^{1b}, entonces:

45 R^{1a} y R^{1b} preferentemente están enlazados entre sí para formar un anillo saturado de 5, 6 o 7 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional (seleccionado de nitrógeno o, preferentemente, oxígeno y azufre), sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes =O (especialmente así cuando está presente un átomo de azufre, que puede estar sustituido con uno o dos grupos =O) y/o sustituyentes B¹;

50 el anillo formado cuando R^{1a} y R^{1b} están enlazados entre sí, cuando está presente un átomo de azufre, puede estar sustituido con uno o dos grupos =O (por ejemplo, de tal manera que el anillo contiene un resto -S(O)- o -S(O)₂-), y además, preferentemente dicho anillo no está sustituido con ningún sustituyente B¹;

cuando dos grupos B¹ están enlazados entre sí para formar un grupo espirocíclico, entonces dicha porción cíclica es preferentemente un anillo saturado de 3 a 7 miembros (por ejemplo de 3 a 6), que contiene opcionalmente un heteroátomo (pero dicho anillo es preferentemente carbocíclico, y puede estar sustituido con uno o más grupos de flúor, =O y metilo), y preferentemente dicho grupo está unido en la posición 2 o 3 del anillo formado por el enlace de los enteros R^{1a} y R^{1b} (por ejemplo, cuando R^{1a} y R^{1b} están enlazados entre sí para formar un grupo morfolinilo);

preferentemente el enlace de los grupos R^{1a} y R^{1b} forma un grupo N-morfolinilo, N-tiomorfolinilo (en la que el átomo de azufre puede estar sustituido con uno o dos grupos =O), oxazepanilo (por ejemplo 1,4-oxazepanilo) o tiazepanilo (por ejemplo 1,4-tiazepanilo), todos sustituidos opcionalmente como se ha definido anteriormente en el presente documento (por ejemplo con uno o más sustituyentes =O y/o B¹).

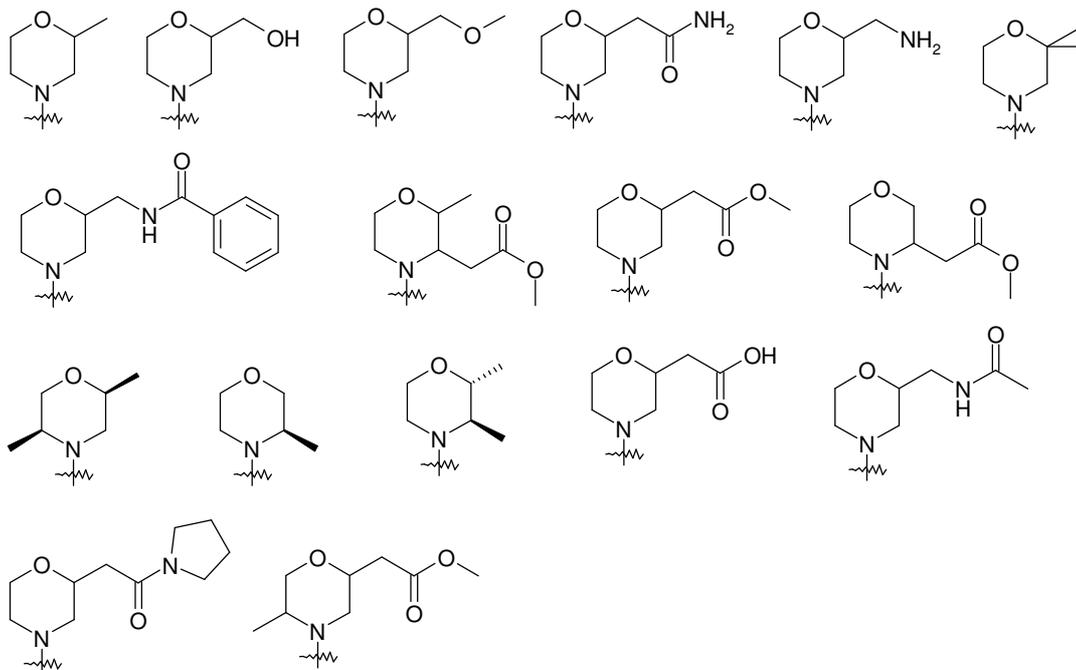
En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos de la invención en la que R¹ es, normalmente:

N-morfolinilo que no está sustituido, o está sustituido por ejemplo con uno o más sustituyentes B¹ y/o =O;

tetrahidropiranilo, tetrahydrofuranilo o C-morfolinilo, que no están sustituidos, o están sustituidos por ejemplo con uno o más sustituyentes B² y/o =O;

2-, 3- o 4-piridilo, que no están sustituidos, o están sustituidos por ejemplo con uno o más sustituyentes B³;

cuando R¹ representa morfolinilo sustituido, preferentemente se selecciona de las siguientes estructuras:



En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos de la invención en los que:

R² es -(CR⁶R⁷)_mNR¹⁰R¹¹ en la que m es 1, 2 o 3, y R¹⁰ y R¹¹ junto con el nitrógeno al que están unidos forman el anillo heterocíclico de C₃-C₂₀; y R³ es H, halógeno, CN, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, heterocicloalquilo de C₂₋₆, C(O)N(R¹⁶R¹⁷), OR¹⁶ o NR¹⁶R¹⁷;

R² es -(CR⁶R⁷)_nNR¹²S(O)₂R¹⁰ en la que n es 1 o 2; R¹², R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente de H y alquilo de C₁₋₁₂; y R¹⁰ es alquilo de C₁₋₁₂ o arilo de C₆-C₂₀; y R³ es H, halógeno, CN, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, heterocicloalquilo de C₂₋₆, C(O)N(R¹⁶R¹⁷), OR¹⁶ o NR¹⁶R¹⁷;

R² es -(CR⁶R⁷)_nOR¹⁰ en la que n es 1 o 2, y R¹⁰, R⁶ se seleccionan independientemente de H y alquilo de C₁₋₁₂; y R³ es H, halógeno, CN, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, heterocicloalquilo de C₂₋₆, C(O)N(R¹⁶R¹⁷), OR¹⁶ o NR¹⁶R¹⁷;

R² es -(CR⁶R⁷)_nS(O)₂R¹⁰ en la que n es 1 o 2; y R⁶ y R⁷ son H, R¹⁰ puede ser alquilo de C₁₋₁₂ o arilo de C₆-C₂₀; y R³ es H, halógeno, CN, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, heterocicloalquilo de C₂₋₆, C(O)N(R¹⁶R¹⁷), OR¹⁶ o NR¹⁶R¹⁷;

- R^2 es $-(CR^6R^7)_nS(O)_2NR^{10}R^{11}$ en la que n es 1 o 2; y R^6 y R^7 son H; y R^3 es H, halógeno, CN, alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_3-C_6 , heterocicloalquilo de C_2-C_6 , $C(O)N(R^{16}R^{17})$, OR^{16} o $NR^{16}R^{17}$;
- 5 R^2 es $-C(=Y)NR^{10}R^{11}$ en la que Y es O, y R^{10} y R^{11} junto con el nitrógeno al que están unidos forman el anillo heterocíclico de C_2-C_{20} . R^{10} y R^{11} junto con el nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico de C_2-C_{20} seleccionado de morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo y pirrolidinilo; y R^3 es H, halógeno, CN, alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_3-C_6 , heterocicloalquilo de C_2-C_6 , $C(O)N(R^{16}R^{17})$, OR^{16} o $NR^{16}R^{17}$;
- R^2 es $-C(=Y)NR^{10}R^{11}$ en la que Y es O, y R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente de H y alquilo de $C_{1-C_{12}}$; y R^3 es H, halógeno, CN, alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_3-C_6 , heterocicloalquilo de C_2-C_6 , $C(O)N(R^{16}R^{17})$, OR^{16} o $NR^{16}R^{17}$;
- 10 R^2 es $-C(=Y)NR^{10}R^{11}$ en la que Y es O, y R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente de H y carbociclilo de C_3-C_{12} , heterociclilo de C_2-C_{20} , arilo de C_6-C_{20} , y heteroarilo de $C_{1-C_{20}}$; y R^3 es H, halógeno, CN, alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_3-C_6 , heterocicloalquilo de C_2-C_6 , $C(O)N(R^{16}R^{17})$, OR^{16} o $NR^{16}R^{17}$;
- 15 R^2 es $-NHR^{12}$ en la que R^{12} es carbociclilo de C_3-C_{12} , heterociclilo de C_2-C_{20} , arilo de C_6-C_{20} o heteroarilo de $C_{1-C_{20}}$, o R^{12} puede ser fenilo o 4-piridilo; y R^3 es H, halógeno, CN, alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_3-C_6 , heterocicloalquilo de C_2-C_6 , $C(O)N(R^{16}R^{17})$, OR^{16} o $NR^{16}R^{17}$;
- R^2 es $-NR^{12}C(=Y)R^{11}$ en la que Y es O, R^{12} es H o alquilo de C_{1-12} , y R^{11} es alquilo de C_{1-12} , carbociclilo de C_3-C_{12} , heterociclilo de C_2-C_{20} , arilo de C_6-C_{20} , o heteroarilo de $C_{1-C_{20}}$; y R^3 es H, halógeno, CN, alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_3-C_6 , heterocicloalquilo de C_2-C_6 , $C(O)N(R^{16}R^{17})$, OR^{16} o $NR^{16}R^{17}$;
- 20 R^2 es $-NR^{12}S(O)_2R^{10}$ en la que R^{12} es H o alquilo de $C_{1-C_{12}}$, y R^{10} es alquilo de $C_{1-C_{12}}$, carbociclilo de C_3-C_{12} , heterociclilo de C_2-C_{20} , arilo de C_6-C_{20} , o heteroarilo de $C_{1-C_{20}}$; y R^3 es H, halógeno, CN, alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_3-C_6 , heterocicloalquilo de C_2-C_6 , $C(O)N(R^{16}R^{17})$, OR^{16} o $NR^{16}R^{17}$;
- R^2 es $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$ en la que R^{10} y R^{11} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterociclilo de C_2-C_{20} seleccionado de morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo y pirrolidinilo; y R^3 es H, halógeno, CN, alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_3-C_6 , heterocicloalquilo de C_2-C_6 , $C(O)N(R^{16}R^{17})$, OR^{16} o $NR^{16}R^{17}$;
- 25 R^2 es $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$ en la que R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente de H y alquilo de $C_{1-C_{12}}$; R^{10} y R^{11} se pueden seleccionar independientemente de H, etilo sustituido, y propilo sustituido; y R^3 es H, halógeno, CN, alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_3-C_6 , heterocicloalquilo de C_2-C_6 , $C(O)N(R^{16}R^{17})$, OR^{16} o $NR^{16}R^{17}$;
- R^2 es alquilo de $C_{1-C_{12}}$, y R^3 es H, halógeno, CN, alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_3-C_6 , heterocicloalquilo de C_2-C_6 , $C(O)N(R^{16}R^{17})$, OR^{16} o $NR^{16}R^{17}$;
- 30 R^2 es alqueno de C_2-C_8 , y R^3 es H, halógeno, CN, alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_3-C_6 , heterocicloalquilo de C_2-C_6 , $C(O)N(R^{16}R^{17})$, OR^{16} o $NR^{16}R^{17}$;
- R^2 es alquino de C_2-C_8 (el alquino de C_2-C_8 puede estar sustituido con heterociclilo de C_2-C_{20} que incluye, sin limitación, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo y pirrolidinilo); y R^3 es H, halógeno, CN, alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_3-C_6 , heterocicloalquilo de C_2-C_6 , $C(O)N(R^{16}R^{17})$, OR^{16} o $NR^{16}R^{17}$;
- 35 R^2 es arilo de C_6-C_{20} , tal como fenilo; y R^3 es H, halógeno, CN, alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_3-C_6 , heterocicloalquilo de C_2-C_6 , $C(O)N(R^{16}R^{17})$, OR^{16} , $NR^{16}R^{17}$;
- R^2 es carbociclilo de C_3-C_{12} ; y R^3 es H, halógeno, CN, alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_3-C_6 , heterocicloalquilo de C_2-C_6 , $C(O)N(R^{16}R^{17})$, OR^{16} o $NR^{16}R^{17}$;
- 40 R^2 es heterociclilo de C_2-C_{20} ; y R^3 es H, halógeno, CN, alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_3-C_6 , heterocicloalquilo de C_2-C_6 , $C(O)N(R^{16}R^{17})$, OR^{16} o $NR^{16}R^{17}$;
- R^2 es heteroarilo de $C_{1-C_{20}}$; y R^3 es H, halógeno, CN, alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_3-C_6 , heterocicloalquilo de C_2-C_6 , $C(O)N(R^{16}R^{17})$, OR^{16} o $NR^{16}R^{17}$;
- R^2 es H;
- R^2 es metilo (CH_3), ciclopropilo, CF_3 , CN o $CONH_2$.
- 45 En determinadas realizaciones de la invención:
- R^3 es $-(CR^6R^7)_mNR^{10}R^{11}$ en la que m es 1, 2 o 3, y R^{10} y R^{11} junto con el nitrógeno al que están unidos forman el anillo heterocíclico de C_3-C_{20} ; y R^2 es H, halógeno, CN, alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_3-C_6 , heterocicloalquilo de C_2-C_6 , $C(O)N(R^{16}R^{17})$, OR^{16} o $NR^{16}R^{17}$;
- 50 R^3 es $-(CR^6R^7)_nNR^{12}S(O)_2R^{10}$ en la que n es 1 o 2; R^{12} , R^6 y R^7 se seleccionan independientemente de H y alquilo de C_{1-12} ; y R^{10} es alquilo de $C_{1-C_{12}}$ o arilo de C_6-C_{20} ; y R^2 es H, halógeno, CN, alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo

de C₃-C₆, heterocicloalquilo de C₂-C₆, C(O)N(R¹⁶R¹⁷), OR¹⁶ o NR¹⁶R¹⁷;

R³ es $-(CR^6R^7)_nOR^{10}$ en la que n es 1 o 2, y R¹⁰, R⁶ se seleccionan independientemente de H y alquilo de C₁₋₁₂; y R² es H, halógeno, CN, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃-C₆, heterocicloalquilo de C₂-C₆, C(O)N(R¹⁶R¹⁷), OR¹⁶ o NR¹⁶R¹⁷;

5 R³ es $-(CR^6R^7)_nS(O)_2R^{10}$ en la que n es 1 o 2; y R⁶ y R⁷ son H, R¹⁰ puede ser alquilo de C₁₋₁₂ o arilo de C₆-C₂₀; y R² es H, halógeno, CN, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃-C₆, heterocicloalquilo de C₂-C₆, C(O)N(R¹⁶R¹⁷), OR¹⁶ o NR¹⁶R¹⁷;

R³ es $-(CR^6R^7)_nS(O)_2NR^{10}R^{11}$ en la que n es 1 o 2; y R⁶ y R⁷ son H; y R² es H, halógeno, CN, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃-C₆, heterocicloalquilo de C₂-C₆, C(O)N(R¹⁶R¹⁷), OR¹⁶ o NR¹⁶R¹⁷;

10 R³ es $-C(=Y)NR^{10}R^{11}$ en la que Y es O, y R¹⁰ y R¹¹ junto con el nitrógeno al que están unidos forman el anillo heterocíclico de C₂-C₂₀; R¹⁰ y R¹¹ junto con el nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico de C₂-C₂₀ seleccionado de morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo y pirrolidinilo; y R² es H, halógeno, CN, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃-C₆, heterocicloalquilo de C₂-C₆, C(O)N(R¹⁶R¹⁷), OR¹⁶ o NR¹⁶R¹⁷;

15 R³ es $-C(=Y)NR^{10}R^{11}$ en la que Y es O, y R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan independientemente de H y alquilo de C₁-C₁₂; y R² es H, halógeno, CN, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃-C₆, heterocicloalquilo de C₂-C₆, C(O)N(R¹⁶R¹⁷), OR¹⁶ o NR¹⁶R¹⁷;

R³ es $-C(=Y)NR^{10}R^{11}$ en la que Y es O, y R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan independientemente de H y carbociclilo de C₃-C₁₂, heterociclilo de C₂-C₂₀, arilo de C₆-C₂₀ y heteroarilo de C₁-C₂₀; y R² es H, halógeno, CN, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃-C₆, heterocicloalquilo de C₂-C₆, C(O)N(R¹⁶R¹⁷), OR¹⁶ o NR¹⁶R¹⁷;

20 R³ es $-NHR^{12}$ en la que R¹² es carbociclilo de C₃-C₁₂, heterociclilo de C₂-C₂₀, arilo de C₆-C₂₀ o heteroarilo de C₁-C₂₀, o R¹² puede ser fenilo o 4-piridilo; y R² es H, halógeno, CN, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃-C₆, heterocicloalquilo de C₂-C₆, C(O)N(R¹⁶R¹⁷), OR¹⁶ o NR¹⁶R¹⁷;

25 R³ es $-NR^{12}C(=Y)R^{11}$ en la que Y es O, R¹² es H o alquilo de C₁₋₁₂, y R¹¹ es alquilo de C₁-C₁₂, carbociclilo de C₃-C₁₂, heterociclilo de C₂-C₂₀, arilo de C₆-C₂₀, o heteroarilo de C₁-C₂₀; y R² es H, halógeno, CN, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃-C₆, heterocicloalquilo de C₂-C₆, C(O)N(R¹⁶R¹⁷), OR¹⁶ o NR¹⁶R¹⁷;

R³ es $-NR^{12}S(O)_2R^{10}$ en la que R¹² es H o alquilo de C₁₋₁₂, y R¹⁰ es alquilo de C₁-C₁₂, carbociclilo de C₃-C₁₂, heterociclilo de C₂-C₂₀, arilo de C₆-C₂₀, o heteroarilo de C₁-C₂₀; y R² es H, halógeno, CN, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃-C₆, heterocicloalquilo de C₂-C₆, C(O)N(R¹⁶R¹⁷), OR¹⁶ o NR¹⁶R¹⁷;

30 R³ es $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$ en la que R¹⁰ y R¹¹, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de heterociclilo de C₂-C₂₀ seleccionado de morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo y pirrolidinilo; y R² es H, halógeno, CN, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃-C₆, heterocicloalquilo de C₂-C₆, C(O)N(R¹⁶R¹⁷), OR¹⁶ o NR¹⁶R¹⁷;

R³ es $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$ en la que R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan independientemente de H y alquilo de C₁-C₁₂. R¹⁰ y R¹¹ se pueden seleccionar independientemente de H, etilo sustituido, y propilo sustituido; y R² es H, halógeno, CN, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃-C₆, heterocicloalquilo de C₂-C₆, C(O)N(R¹⁶R¹⁷), OR¹⁶ o NR¹⁶R¹⁷;

35 R³ es alquilo de C₁-C₁₂, y R² es H, halógeno, CN, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃-C₆, heterocicloalquilo de C₂-C₆, C(O)N(R¹⁶R¹⁷), OR¹⁶ o NR¹⁶R¹⁷;

R³ es alqueno de C₂-C₈, y R² es H, halógeno, CN, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃-C₆, heterocicloalquilo de C₂-C₆, C(O)N(R¹⁶R¹⁷), OR¹⁶ o NR¹⁶R¹⁷;

40 R³ es alquino de C₂-C₈ (el alquino de C₂-C₈ puede estar sustituido con heterociclilo de C₂-C₂₀, que incluye, sin limitación, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo y pirrolidinilo); y R² es H, halógeno, CN, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃-C₆, heterocicloalquilo de C₂-C₆, C(O)N(R¹⁶R¹⁷), OR¹⁶ o NR¹⁶R¹⁷;

R³ es arilo de C₆-C₂₀, tal como fenilo; y R² es H, halógeno, CN, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃-C₆, heterocicloalquilo de C₂-C₆, C(O)N(R¹⁶R¹⁷), OR¹⁶ o NR¹⁶R¹⁷;

45 R³ es carbociclilo de C₃-C₁₂; y R² es H, halógeno, CN, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃-C₆, heterocicloalquilo de C₂-C₆, C(O)N(R¹⁶R¹⁷), OR¹⁶ o NR¹⁶R¹⁷;

R³ es heterociclilo de C₂-C₂₀; y R² es H, halógeno, CN, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃-C₆, heterocicloalquilo de C₂-C₆, C(O)N(R¹⁶R¹⁷), OR¹⁶ o NR¹⁶R¹⁷;

R³ es heteroarilo de C₁-C₂₀; y R² es H, halógeno, CN, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃-C₆, heterocicloalquilo de C₂-C₆, C(O)N(R¹⁶R¹⁷), OR¹⁶ o NR¹⁶R¹⁷.

50 En los últimos dos párrafos anteriores (y en determinados otros párrafos del presente documento), cualquier grupo

alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo relevante puede estar sustituido opcionalmente con los sustituyentes relevantes definidos en el presente documento (por ejemplo, con un sustituyente definido por Q^1 , Q^2 , E^6 , E^7 , Q^4 , Q^5 , J^2 o J^3 (por ejemplo por Q^1 , E^6 y/o E^7)). Además, a menos que se especifique de otra manera en los dos párrafos anteriores:

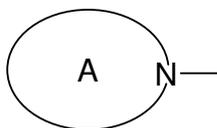
5 (i) cada R^{16} y R^{17} representa los sustituyentes R^{20} y R^{21} , respectivamente, como se definen en el presente documento (y muy preferentemente representan los sustituyentes R^{50} y R^{51} , respectivamente, como se definen en el presente documento);

10 (ii) cada R^6 y R^7 puede representar independientemente un sustituyente como el definido por R^{15} (es decir, cada uno puede representar independientemente hidrógeno, un sustituyente como se define en el presente documento, o R^6 y R^7 pueden estar enlazados entre sí de la misma manera que dos grupos R^{15} unidos al mismo átomo de carbono);

(iii) cada R^{10} , R^{11} y R^{12} representa un sustituyente como el definido por los sustituyentes R^{10a} , R^{11a} y R^{12a} , respectivamente.

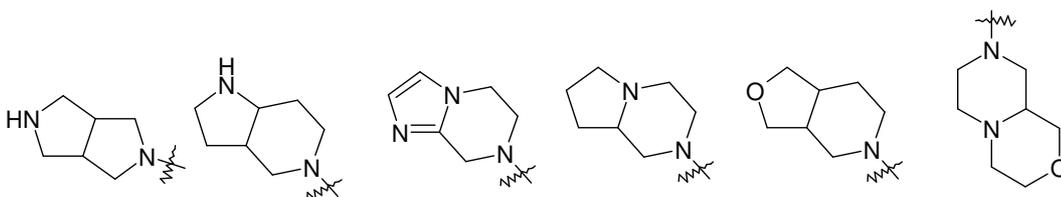
15 En determinadas realizaciones, R^2 o R^3 representa un fragmento de la fórmula IA como la que se representa anteriormente en el presente documento, en la que:

R^a y R^b forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo de la siguiente fórmula:

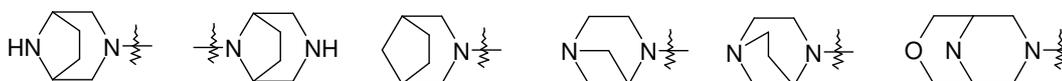


en la que:

20 (a) el anillo A es un primer anillo heterocíclico saturado que contiene N de 3 a 7 miembros que está fusionado con un segundo anillo como el que se define anteriormente para formar un sistema de anillo heteropolicíclico, en la que el primer anillo se selecciona, sin limitación, de azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina y homopiperazina, dicho grupo estando fusionado con un segundo anillo como el que se define anteriormente. El segundo anillo es normalmente un anillo heterocíclico saturado que contiene N de 3 a 7 miembros como el que se define anteriormente con respecto al primer anillo, el segundo anillo es un grupo heterocíclico insaturado de 5 a 12 miembros. Más normalmente, el segundo anillo es un anillo heterocíclico saturado que contiene N de 5, 6 o 7 miembros o un anillo heterocíclico insaturado de 5 a 7 miembros. Los ejemplos típicos del segundo anillo incluyen azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, homopiperazina, pirrol, imidazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, tetrahidrofurano y tetrahidropirano. Los ejemplos del sistema heteropolicíclico resultante incluyen octahidropirrol[1,2-a]pirazina y octahidro-pirrol[3,4-c]pirrol. Los ejemplos específicos del sistema heteropolicíclico incluyen las siguientes estructuras:

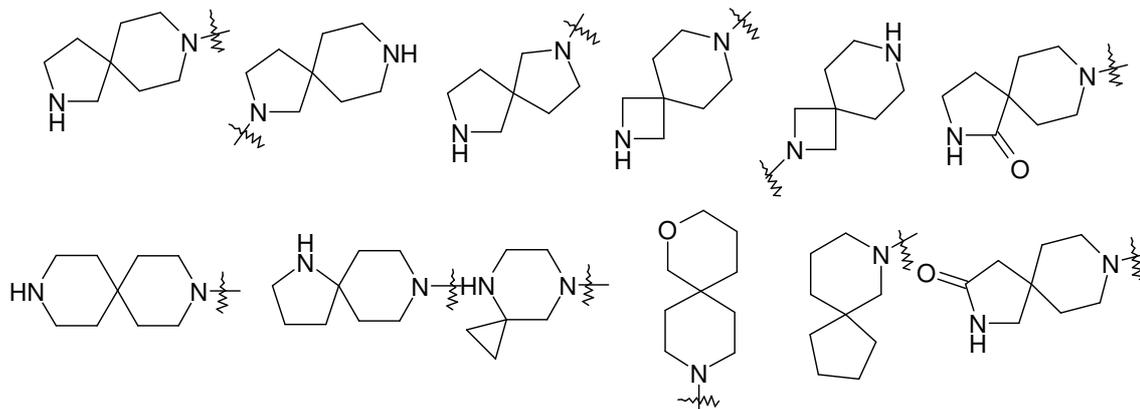


35 (b) el anillo B es un primer grupo heterocíclico saturado que contiene N de 3 a 7 miembros como el que se define anteriormente (que contiene un grupo enlazador), que incluye, sin limitación, un grupo de cabeza de puente (es decir, un grupo enlazador que enlaza cualesquiera dos átomos no adyacentes del primer anillo), formando así, por ejemplo, 3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano, 2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano, 8-aza-biciclo[3.2.1]octano, 2-aza-biciclo[2.2.1]heptano, 3,6-diaza-biciclo[3.1.1]heptano, 6-aza-biciclo[3.1.1]heptano, 3,9-diaza-biciclo[4.2.1]nonano y/o 2-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonano. Los ejemplos específicos de este grupo incluyen las siguientes estructuras:



40 (c) el anillo A es un primer grupo heterocíclico saturado que contiene N de 3 a 7 miembros como el que se define anteriormente, que está espiro-fusionado en cualquier átomo de carbono de anillo disponible con un segundo anillo carbocíclico saturado de 3 a 12 miembros, normalmente con un anillo carbocíclico saturado de 3 a 6 miembros, o con un grupo heterocíclico saturado que contiene N de 4 a 7 miembros. Los ejemplos incluyen un

5 grupo en la que el primer anillo se selecciona de azetidina, pirrolidina, piperidina y piperazina, que está espiro-fusionado en un átomo de carbono de anillo con un segundo anillo seleccionado de ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina y tetrahidropirano. El anillo así formado puede ser por ejemplo un grupo derivado de 3,9-diazaespiro[5.5]undecano, 2,7-diazaespiro[3.5]nonano, 2,8-diazaespiro[4.5]decano o 2,7-diazaespiro[4.4]nonano. Los ejemplos específicos de este grupo incluyen las siguientes estructuras:



10 En determinadas realizaciones, R^2 representa fragmentos de la fórmula IA que se representa anteriormente, en la que R^a y R^b son como se describen anteriormente; y R^3 es H, halógeno, CN, alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_3-C_6 , heterocicloalquilo de C_2-C_6 , $C(O)N(R^{16}R^{17})$, OR^{16} , $NR^{16}R^{17}$. Los enteros R^{16} y R^{17} son como se define en el presente documento.

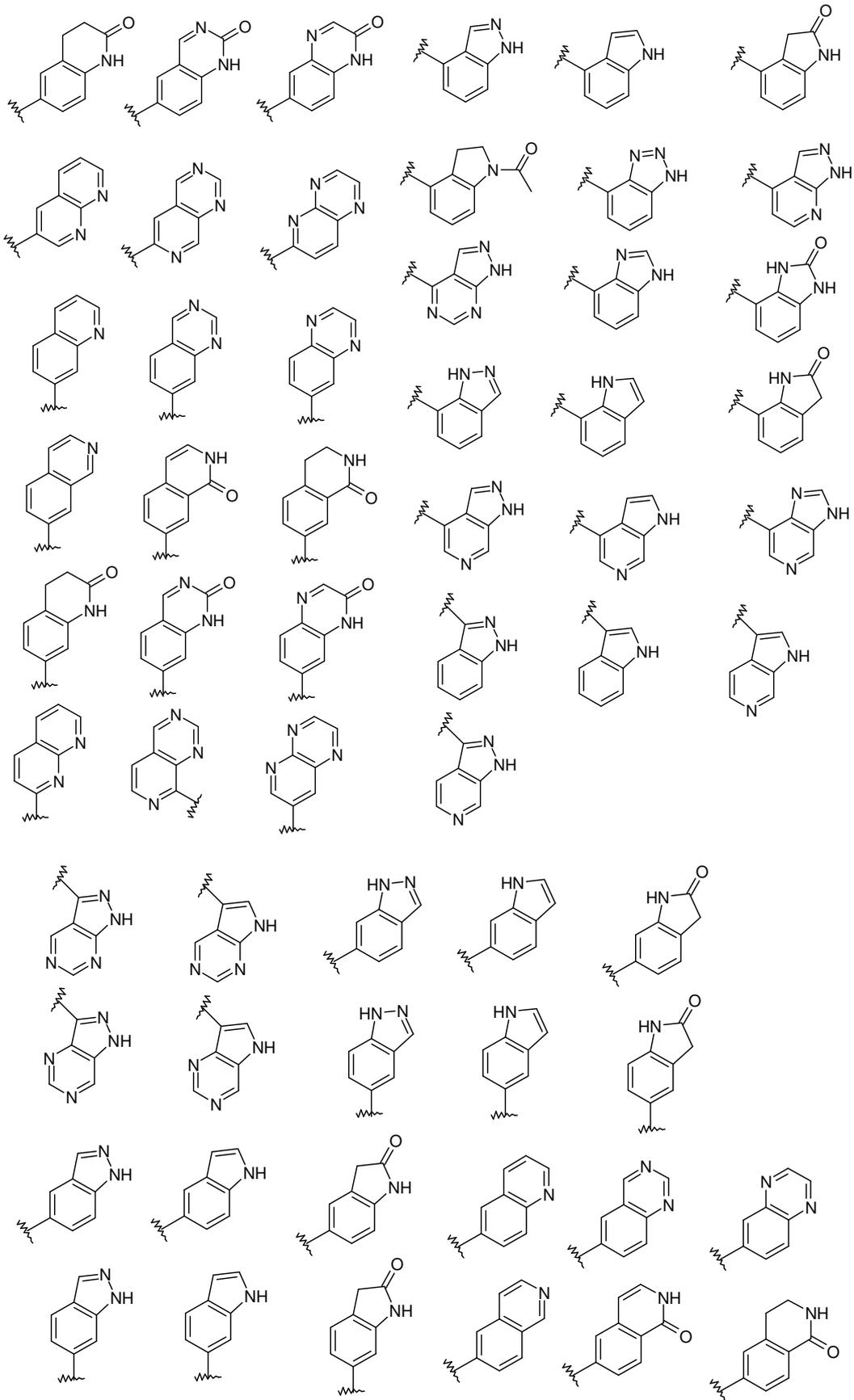
15 En determinadas realizaciones, R^3 representa un fragmento de la fórmula IA que se representa anteriormente; y R^2 es H, halógeno, CN, alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_3-C_6 , heterocicloalquilo de C_2-C_6 , $C(O)N(R^{16}R^{17})$, OR^{16} , $NR^{16}R^{17}$. Los enteros R^{16} y R^{17} son como se define en el presente documento.

20 Realizaciones ejemplares de R^5 incluyen, sin limitación, los grupos: pirrol, pirazol, triazol, tetrazol, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, isoindol, 1,3-dihidro-indol-2-ona, piridin-2-ona, piridina, piridin-3-ol, imidazol, 1H-indazol, 1H-indol, indolin-2-ona, 1-(indolin-1-il)etanona, pirimidina, piridazina, pirazina e isatina. Los grupos 1H-benzo[d][1,2,3]triazol, 1H-pirazolo[3,4-b]piridina, 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina, 1H-benzo[d]imidazol, 1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona, 1H-pirazolo[3,4-c]piridina, 1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina, 5H-pirrol[3,2-d]pirimidina, 2-amino-1H-purin-6(9H)-ona, quinolina, quinazolina, quinoxalina, isoquinolina, isoquinolin-1(2H)-ona, 3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona, 3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona, quinazolin-2(1H)-ona, quinoxalin-2(1H)-ona, 1,8-naftiridina, pirido[3,4-d]pirimidina y pirido[3,2-b]pirazina, 1,3-dihidro-benzoimidazolona, benzoimidazol, benzotiazol y benzotiadiazol. Estos grupos pueden ser sustituidos o no sustituidos.

25 El sitio de unión del grupo R^5 a la posición C-6 del anillo de imidazopirazina requerido de fórmula I puede ser en cualquier carbono (enlazado al carbono) del grupo R^5 (por ejemplo, grupo R^5 heterociclilo bicíclico fusionado de C_4-C_{20} o heteroarilo bicíclico fusionado de C_1-C_{20}).

Más realizaciones ejemplares de R^5 incluyen, sin limitación, los siguientes grupos, en la que la raya ondulada indica el sitio de unión con el anillo de pirazina:

30



Los compuestos preferentes de la invención incluyen aquellos en los que:

R¹ representa:

5 (a) -N(R^{1a})R^{1b}, en la que R^{1a} y R^{1b} están enlazados entre sí para formar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos necesariamente, un anillo de 5 a 7 miembros, que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos más (por ejemplo seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre), que contiene opcionalmente uno o dos enlaces dobles, y dicho anillo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes (por ejemplo de uno a tres) seleccionados de =O y B¹;

10 (b) un grupo heterocicloalquilo (por ejemplo de 3 a 7 miembros) (unido a la imidazopirazina requerida mediante un átomo de carbono), sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes (por ejemplo de uno a tres) seleccionados de =O y B²;

(c) un grupo heteroarilo monocíclico sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes (por ejemplo de uno a tres) seleccionados de B³;

cuando R¹ representa heterocicloalquilo sustituido opcionalmente, entonces preferentemente ese grupo heterocicloalquilo contiene 1, 2 o 3 heteroátomos, seleccionados preferentemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

15 cuando R¹ representa heteroarilo monocíclico sustituido opcionalmente, entonces preferentemente ese grupo heteroarilo contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos de nitrógeno y, opcionalmente, 1 o 2 heteroátomos adicionales, seleccionados preferentemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

20 R² y R³ pueden representar un fragmento de la fórmula IA, aunque preferentemente R² y R³ representan, independientemente, alquilo de C₁₋₁₂ (por ejemplo de C₁₋₆) sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de =O y Q², o muy preferentemente R² y R³ representan un sustituyente seleccionado de Q¹;

m representa 0, 1 o 2;

cada R¹⁵ representa hidrógeno o alquilo de C₁₋₆ (por ejemplo de C₁₋₃), este último grupo preferentemente no sustituido;

25 cuando R^a y R^b están enlazados entre sí, forman un primer grupo cíclico de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno, azufre y oxígeno, dicho grupo cíclico sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de =O y, preferentemente, E³;

R⁴ representa hidrógeno o un sustituyente seleccionado de halógeno, -CN, -OR^{10b}, -N(R^{10b})R^{11b}, alquilo de C₁₋₆ y/o heterocicloalquilo (por ejemplo un heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros), estos últimos dos grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de E⁴ y =O;

30 cuando R⁴ representa heterocicloalquilo, entonces es preferentemente un grupo heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos, seleccionados preferentemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, dicho grupo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de E⁴ y =O;

cuando R⁴ representa alquilo de C₁₋₆, entonces ese grupo es preferentemente un grupo alquilo de C₁₋₄ acíclico, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de E⁴ y =O;

35 cuando R⁶ representa arilo (por ejemplo, fenilo), entonces ese grupo puede no estar sustituido, pero preferentemente está sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de E⁵ (por ejemplo dos, preferentemente uno);

40 cuando R⁵ representa heteroarilo monocíclico (por ejemplo, un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros), entonces ese grupo contiene preferentemente 1, 2, 3 o 4 átomos de nitrógeno y, opcionalmente, 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados de oxígeno y azufre, y dicho heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de E⁵;

45 cuando R⁵ representa heteroarilo bicíclico (por ejemplo, un grupo heteroarilo de 8, 9 o 10 miembros), entonces ese grupo consiste preferentemente en un anillo de 5 o 6 miembros fusionado con otro anillo de 5 o 6 miembros (en la que cualquiera de estos anillos puede contener uno o más heteroátomos (por ejemplo cuatro, o, preferentemente de uno a tres)), en la que el número total de heteroátomos es preferentemente de uno a cuatro, y dicho anillo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes (por ejemplo dos o, preferentemente, uno), seleccionados de E⁵ (y, si está presente un anillo no aromático en el grupo heteroarilo bicíclico, entonces dicho grupo también puede estar sustituido con uno o más grupos =O (por ejemplo uno));

50 sustituyentes opcionales (por ejemplo, el primer sustituyente opcional) en el grupo R⁵ (por ejemplo cuando este representa arilo, tal como fenilo) se seleccionan preferentemente de -OR, -SR, -CH₂OR, CO₂R, CF₂OH, CH(CF₃)OH, C(CF₃)₂OH, -(CH₂)_wOR, -(CH₂)_wNR₂, -C(O)N(R)₂, -NR₂, -NRC(O)R, -NRC(O)NHR, -NRC(O)N(R)₂, -S(O)_yN(R)₂, -OC(O)R, OC(O)N(R)₂, -NRS(O)_yR, -NRC(O)N(R)₂, CN, halógeno y -NO₂ (en la que cada R se selecciona independientemente de H, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₁₀ y un grupo arilo o heteroarilo de 5 a 12 miembros,

estando los grupos no sustituidos o sustituidos (por ejemplo con uno o más sustituyentes como se definen en el presente documento, por ejemplo los sustituyentes en las porciones E⁵, por ejemplo =O, J², J³, J⁴ y/o J⁵), w es 0, 1 o 2 e y es 1 o 2);

5 cuando R⁵ representa arilo (por ejemplo, fenilo), entonces ese grupo está sustituido con uno o dos sustituyentes (por ejemplo con un primer sustituyente como el que se define anteriormente, y opcionalmente un sustituyente adicional (o dos sustituyentes adicionales) seleccionado preferentemente de halógeno, alquilo de C₁₋₁₂, CN, NO₂, OR^d, SR^d, NR^d, C(O)R^d, SOR^d, SO₂R^d, SO₂N(R)^d, NC(O)R^d y CO₂R^d (en la que cada R^d es independientemente H o alquilo de C₁₋₆);

10 cuando R⁵ representa arilo sustituido (por ejemplo, fenilo), el sustituyente puede estar situado en la posición 2, 3, 4, 5 o 6 del anillo de fenilo (normalmente está situado en la posición 3 o 4; se prefieren particularmente los grupos fenilo sustituidos con -OR^d (en la que R^d es independientemente H o alquilo de C₁₋₆, por ejemplo metilo), por ejemplo -OH; en esta realización, el grupo -OR^d o el grupo -OH normalmente está situado en la posición 3 o 4 del anillo de fenilo, formando así un grupo 3-hidroxifenilo o 4-hidroxifenilo o un isómero del mismo, que no está sustituido o está sustituido; como se usa en el presente documento, un isómero es un grupo funcional que tiene propiedades de unión que son iguales o similares al grupo 3-hidroxifenilo o 4-hidroxifenilo en el contexto de los compuestos de la invención; los isómeros de los grupos 3-hidroxifenilo y 4-hidroxifenilo están abarcados dentro de las definiciones anteriores de R⁵);

15 cuando R⁶ representa heteroarilo, este no está sustituido o está sustituido (cuando está sustituido, puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de los que se mencionan con respecto a los sustituyentes en R⁵, cuando R⁵ es un grupo fenilo; normalmente, los sustituyentes se seleccionan de OH y NH₂);

20 cada Q¹ y Q² representa, independientemente, -S(O)₂R^{10a}, -SR^{10a}, -S(O)R^{10a}, -S(O)₂N(R^{10a})R^{11a}, o, preferentemente, halógeno, -CN, -NO₂, -N(R^{10a})R^{11a}, -OR^{10a}, -C(=Y)-R^{10a}, -C(=Y)-OR^{10a}, -C(=Y)N(R^{10a})R^{11a}, -N(R^{12a})C(=Y)R^{11a}, -NR^{12a}S(O)₂R^{10a}, alquilo de C₁₋₁₂ (por ejemplo de C₁₋₆), heterocicloalquilo (estos últimos dos grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de =O y E⁹), arilo o heteroarilo (estos últimos dos grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de E⁷);

25 cualesquiera dos sustituyentes B¹ pueden estar enlazados entre sí como se ha definido anteriormente, por ejemplo para formar un grupo cicloalquilo de C₃₋₆, o, muy preferentemente, B¹, B² y B³ representan, independientemente, halógeno, -NO₂, -CN, -N(R^{10a})R^{11a}, -OR^{10a}, -C(=Y)-R^{10a}, -C(=Y)-OR^{10a}, -C(=Y)N(R^{10a})R^{11a} o alquilo de C₁₋₁₂ (por ejemplo de C₁₋₆) sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de =O y E⁹);

30 cada R^{10a}, R^{11a}, R^{12a}, R^{10b} y R^{11b} representa, independientemente en cada ocasión que se usa en el presente documento, hidrógeno o alquilo de C₁₋₁₂ (por ejemplo de C₁₋₆) (este último grupo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de =O y E¹⁰); o

35 cualquier par relevante de R^{10a}, R^{11a} y R^{12a} (por ejemplo R^{10a} y R^{11a}), y/o R^{10b} y R^{11b}, cuando están unidos al mismo átomo de nitrógeno, pueden estar enlazados entre sí para formar (junto con el átomo de nitrógeno requerido al que están unidos), un anillo de 3 a 12 miembros (por ejemplo de 4 a 12), que contiene opcionalmente uno o más enlaces dobles (por ejemplo de uno a tres), y dicho anillo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de E¹⁰ y =O;

40 cada uno de E¹, E², E³, E⁴, E⁵, E⁶, E⁷, E⁸, E⁹, E¹⁰, E¹¹ y E¹² representa, independientemente en cada ocasión que se usa en el presente documento, Q⁴ o alquilo de C₁₋₁₆ (por ejemplo de C₁₋₆, preferentemente de C₁₋₃) sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de =O y Q⁵;

45 cada Q⁴ y Q⁵ representa, independientemente, halógeno, -CN, -NO₂, -N(R²⁰)R²¹, -OR²⁰, -C(=Y)-R²⁰, -C(=Y)-OR²⁰, -C(=Y)N(R²⁰)R²¹, -N(R²²)C(=Y)R²¹, -N(R²²)C(=Y)OR²¹, -N(R²²)C(=Y)N(R²⁰)R²¹, -NR²²S(O)₂R²⁰, -NR²²S(O)₂N(R²⁰)R²¹, -S(O)₂N(R²⁰)R²¹, -S(O)₂R²⁰, -SR²⁰, -S(O)R²⁰ o alquilo de C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o más átomos de flúor (y muy preferentemente cada Q⁵ representa halógeno, tal como flúor);

45 cualesquiera dos grupos E¹, E², E³, E⁴, E⁵, E⁶, E⁷, E⁸, E⁹, E¹⁰, E¹¹ o E¹² pueden no estar enlazados entre sí;

50 cada R²⁰, R²¹, R²² y R²³ representa, independientemente en cada ocasión que se usa en el presente documento, arilo (por ejemplo, fenilo; preferentemente no sustituido, pero puede estar sustituido con uno a tres grupos J⁵) o, muy preferentemente, hidrógeno o alquilo de C₁₋₆ (por ejemplo de C₁₋₃) sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de =O y J⁴; o

50 cualquier par de R²⁰ y R²¹, cuando están unidos al mismo átomo de nitrógeno, pueden estar enlazados entre sí para formar un anillo de 4 a 8 miembros (por ejemplo de 5 o 6 miembros), que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno y oxígeno, que contiene opcionalmente un enlace doble, y dicho anillo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de J⁶ y =O;

55 cada J¹, J², J³, J⁴, J⁵ y J⁶ representa, independientemente, alquilo de C₁₋₆ (por ejemplo de C₁₋₃) sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de =O y Q⁸, o, muy preferentemente, dichos grupos

representan independientemente un sustituyente seleccionado de Q^7 ;

cada Q^7 y Q^8 representa, independientemente, un sustituyente seleccionado de flúor, $-N(R^{50})R^{51}$, $-OR^{50}$, $-C(=Y^a)-R^{50}$, $-C(=Y^a)-OR^{50}$, $-C(=Y^a)N(R^{50})R^{51}$, $-NR^{52}S(O)_2R^{50}$, $-S(O)_2R^{50}$ y/o alquilo de C_{1-6} sustituido opcionalmente con uno o más átomos de flúor;

5 cada Y y Y^a representa independientemente $=S$, o preferentemente $=O$;

cada sustituyente R^{50} , R^{51} , R^{52} y R^{53} representa, independientemente en cada ocasión que se usa en el presente documento, hidrógeno o alquilo de C_{1-6} (por ejemplo de C_{1-3}) sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de flúor;

10 cuando cualquier par relevante de R^{50} , R^{51} y R^{52} están enlazados entre sí, entonces los pares que están unidos al mismo átomo de nitrógeno pueden estar enlazados entre sí (es decir, cualquier par de R^{50} y R^{51}), y el anillo así formado es preferentemente un anillo de 5 o 6 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional de nitrógeno u oxígeno, y dicho anillo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de $=O$ y alquilo de C_{1-3} (por ejemplo, metilo);

15 R^{60} , R^{61} y R^{62} representan, independientemente, hidrógeno o alquilo de C_{1-3} (por ejemplo de C_{1-2}) sustituido opcionalmente con uno o más átomos de flúor.

Los sustituyentes opcionales preferentes en R^1 y R^5 (y cuando representan un sustituyente diferente de hidrógeno en los grupos R^2 , R^3 y R^4) incluyen:

$=O$ (por ejemplo en el caso de los grupos alquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo);

$-CN$;

20 halógeno (por ejemplo, flúor, cloro o bromo);

alquilo de C_{1-4} , dicho grupo alquilo puede ser cíclico, parcialmente cíclico, insaturado o, preferentemente, lineal o ramificado (por ejemplo alquilo de C_{1-4} (tal como etilo, *n*-propilo, isopropilo, *t*-butilo o, preferentemente, *n*-butilo o metilo), todos sustituidos opcionalmente con uno o más grupos halógenos (por ejemplo, flúor) (formando así, por ejemplo, fluorometilo, difluorometilo o, preferentemente, trifluorometilo);

25 arilo (por ejemplo, fenilo), si es apropiado (por ejemplo cuando el sustituyente está en un grupo alquilo, formando así, por ejemplo, un grupo bencilo);

$-OR^{z1}$;

$-C(O)R^{z2}$;

$-C(O)OR^{z3}$;

30 $-N(R^{z4})R^{z5}$;

$-S(O)_2R^{z6}$;

$-S(O)_2N(R^{z7})R^{z8}$;

$-N(R^{z9})-C(O)-R^{z10}$;

$-C(O)-N(R^{z11})R^{z12}$;

35 $-N(R^{z9})-C(O)-N(R^{z10})$;

en la que cada R^{z1} a R^{z12} representa, independientemente en cada ocasión que se usa en el presente documento, H o alquilo de C_{1-4} (por ejemplo, etilo, *n*-propilo, *t*-butilo o, preferentemente, *n*-butilo, metilo o isopropilo), sustituido opcionalmente con uno o más grupos halógenos (por ejemplo, flúor) (formando así, por ejemplo, un grupo trifluorometilo). Además, cualesquiera dos grupos R^z (por ejemplo R^{z4} y R^{z5}), cuando están unidos al mismo heteroátomo de nitrógeno, también pueden estar enlazados entre sí para formar un anillo como el que se define anteriormente con respecto al enlace correspondiente de los grupos R^{10} y R^{11} o R^{10a} y R^{11} .

Los compuestos preferentes de la invención incluyen aquellos en los que:

R^1 representa: (i) $-N(R^{1a})R^{1b}$; (ii) un grupo heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros sustituido opcionalmente (unido mediante un átomo de carbono); o (iii) un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido opcionalmente;

45 cuando R^1 representa $-N(R^{1a})R^{1b}$, entonces R^{1a} y R^{1b} preferentemente están enlazados entre sí para formar un anillo de 6 miembros que contiene un heteroátomo de oxígeno adicional (formando así un grupo morfolinilo), dicho anillo

- puede no estar sustituido, o puede estar sustituido con uno o más grupos B^1 (dichos grupos preferentemente no están sustituidos, es decir, muy preferentemente un grupo morfolinilo no sustituido);
- cuando R^1 representa un grupo heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros sustituido opcionalmente, entonces dicho grupo puede contener dos o, preferentemente, un heteroátomo (en la que el heteroátomo se selecciona de azufre, preferentemente nitrógeno, y en especial, oxígeno). Dicho anillo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de $=O$ y B^2 , pero preferentemente no está sustituido. Además, es preferentemente de 6 miembros (por ejemplo, un grupo tetrahidropiraniilo);
- cuando R^1 representa un heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido opcionalmente, entonces dicho grupo puede contener dos o, preferentemente, un heteroátomo (en la que el heteroátomo se selecciona de azufre, preferentemente oxígeno, y en especial, nitrógeno). Dicho anillo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de B^2 , pero preferentemente no está sustituido. Además, es preferentemente de 6 miembros (por ejemplo, un grupo piridilo);
- R^2 y R^3 representan independientemente hidrógeno o un sustituyente seleccionado de Q^1 ;
- cada Q^1 y Q^2 (por ejemplo cada Q^1) representa, independientemente, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^{10a})R^{11a}$, $-C(=Y)-R^{10a}$, $-C(=Y)-OR^{10a}$, $-C(=Y)N(R^{10a})R^{11a}$, alquilo de C_{1-12} o heterocicloalquilo (estos últimos dos grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de $=O$, $=S$, $=N(R^{10a})$ y E^5);
- R^4 representa hidrógeno o un sustituyente seleccionado de $-N(R^{10b})R^{11b}$ y, preferentemente, halógeno (por ejemplo, cloro, bromo o yodo) y $-CN$;
- por lo menos uno de R^2 , R^3 y R^4 (por ejemplo uno) representa hidrógeno;
- R^5 representa arilo (por ejemplo, fenilo) o heteroarilo (por ejemplo, un grupo heteroarilo monocíclico de 5 o, preferentemente, 6 miembros, o un grupo heteroarilo bicíclico de 8, 9, o 10 miembros), los dos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de E^5 ;
- B^1 , B^2 y B^3 (por ejemplo B^1) representan, independientemente, alquilo de C_{1-6} (por ejemplo de C_{1-3}) sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de $=O$ y E^8 ;
- cada R^{10a} , R^{11a} , R^{12a} , R^{10b} y R^{11b} (por ejemplo cada R^{10a} y R^{11a}) representa, independientemente, hidrógeno o alquilo de C_{1-6} (por ejemplo de C_{1-4}) sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de $=O$ y E^{10} ; o
- cualquier par relevante de R^{10a} , R^{11a} y R^{12a} (por ejemplo R^{10a} y R^{11a}) (por ejemplo cuando ambos están unidos al mismo átomo de nitrógeno) pueden estar enlazados entre sí para formar un anillo de 3 a 8 miembros (por ejemplo de 4 a 8), que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional, y sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de $=O$ y E^{12} ;
- cada E^1 , E^2 , E^3 , E^4 , E^5 , E^6 , E^7 , E^8 , E^9 , E^{10} , E^{11} y E^{12} representa, independientemente, alquilo de C_{1-12} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de $=O$ y Q^5 , o, preferentemente (cada uno de E^1 a E^{12} representa, independientemente) Q^4 ;
- cada Q^4 y Q^5 (por ejemplo cada Q^4) representa, independientemente, halógeno, $-N(R^{20})R^{21}$, $-OR^{20}$, $-C(=Y)-OR^{20}$, $-C(=Y)N(R^{20})R^{21}$, $-N(R^{22})C(=Y)R^{21}$, $-N(R^{22})C(=Y)N(R^{20})R^{21}$, $-NR^{22}S(O)_2R^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$ y/o alquilo de C_{1-6} (sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de $=O$ y J^2);
- cuando E^3 representa Q^4 , entonces Q^4 representa preferentemente $-N(R^{20})R^{21}$, $-OR^{20}$, $-C(=Y)-OR^{20}$, $-C(=Y)N(R^{20})R^{21}$ o $-N(R^{22})C(=Y)R^{21}$;
- cada R^{20} , R^{21} , R^{22} y R^{23} (por ejemplo cada R^{20} y R^{21}) representa, independientemente, heteroarilo, preferentemente arilo (por ejemplo, fenilo) (estos últimos dos grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de J^5), o, muy preferentemente, hidrógeno o alquilo de C_{1-6} (por ejemplo de C_{1-4}) sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de $=O$ y J^4 ; o
- cualquier par relevante de R^{20} , R^{21} y R^{22} (por ejemplo R^{20} y R^{21}) (por ejemplo cuando ambos están unidos al mismo átomo de nitrógeno) pueden estar enlazados entre sí para formar un anillo de 3 a 8 miembros (por ejemplo de 4 a 8), que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional, y sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de $=O$ y J^6 ;
- cada J^1 , J^2 , J^3 , J^4 , J^5 y J^6 representa independientemente alquilo de C_{1-6} (por ejemplo de C_{1-3}) sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de Q^8 , o, muy preferentemente, J^1 a J^6 representan un sustituyente seleccionado de Q^7 ;
- cada Q^7 y Q^8 representa, independientemente, halógeno, $-N(R^{50})R^{51}$, $-OR^{50}$, $-C(=Y^a)-OR^{50}$, $-C(=Y^a)-R^{50}$, $-S(O)_2R^{50}$ o alquilo de C_{1-3} sustituido opcionalmente con uno o más átomos de flúor;

Y e Y^a representan independientemente =O;

cada R⁵⁰, R⁵¹, R⁵² y R⁵³ representa, independientemente, hidrógeno o alquilo de C₁₋₆ (por ejemplo de C₁₋₄) sustituido opcionalmente con uno o más átomos de flúor;

cada R⁶⁰, R⁶¹ y R⁶² representa, independientemente, hidrógeno o alquilo de C₁₋₂ (por ejemplo, metilo).

5 Los compuestos más preferentes de la invención incluyen aquellos en los que:

R¹ representa -N(R^{1a})R^{1b}, en la que R^{1a} y R^{1b} están enlazados entre sí para formar un anillo de 6 miembros que contiene un heteroátomo adicional de oxígeno (formando así un grupo morfolinilo), dicho anillo puede no estar sustituido, o puede estar sustituido con uno o más grupos B¹ (preferentemente dichos grupos no están sustituidos);

10 R² y R³ representan independientemente hidrógeno o un sustituyente seleccionado de halógeno (por ejemplo, bromo, cloro, yodo), -CN, -N(R^{10a})R^{11a}, -C(=Y)OR^{10a}, -C(=Y)-R^{10a}, -C(=Y)-N(R^{10a})R^{11a}, alquilo de C₁₋₆ (sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de E⁶ (por ejemplo uno)), y heterocicloalquilo (por ejemplo un grupo heterocicloalquilo de 5 o, preferentemente, 6 miembros, que contiene preferentemente un heteroátomo (por ejemplo nitrógeno), y que puede contener una insaturación, por ejemplo un enlace doble, formando así, por ejemplo, un anillo de piperidinilo, por ejemplo 4-piperidinilo, por ejemplo en la que la posición 1,2-
15 contiene opcionalmente un enlace doble), dicho grupo heterocicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de =O y, preferentemente, E⁶ (por ejemplo en la que el sustituyente E⁶ está localizado en un heteroátomo de nitrógeno);

20 cuando R² o R³ representan alquilo de C₁₋₁₂ (por ejemplo de C₁₋₆), entonces puede ser de cadena lineal, por ejemplo alquilo acíclico de C₁₋₃ (por ejemplo, metilo) o cicloalquilo de C₃₋₆ (por ejemplo, ciclopropilo), todos los cuales están sustituidos opcionalmente con uno o más átomos de flúor (formando así, por ejemplo, un grupo trifluorometilo);

R⁴ representa hidrógeno, cloro, bromo, yodo o -CN;

uno de R² y R³ representa un sustituyente como se define en el presente documento, y el otro representa hidrógeno o un sustituyente como se define en el presente documento;

25 R⁵ representa arilo (por ejemplo, fenilo) o heteroarilo (por ejemplo, un grupo heteroarilo monocíclico de 5 o, preferentemente, 6 miembros, o un grupo heteroarilo bicíclico de 10 o, preferentemente, 9 miembros, en la que, en ambos casos, están presentes uno o dos heteroátomos seleccionados preferentemente de nitrógeno, formando así por ejemplo piridilo, indazolilo, indolilo, pirimidinilo, indolonilo o pirrolopiridina, tal como pirrolo[2,3]piridina), ambos grupos R⁵ sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de E⁵ (por ejemplo uno o dos);

30 cada R^{10a}, R^{11a}, R^{12a}, R^{10b} y R^{11b} (por ejemplo cada R^{10a} y R^{11a}) representa, independientemente, hidrógeno o alquilo de C₁₋₄ (por ejemplo de C₁₋₃) (por ejemplo, etilo); o

35 cualquier par relevante de R^{10a}, R^{11a} y R^{12a} (por ejemplo R^{10a} y R^{11a}) (por ejemplo cuando ambos están unidos al mismo átomo de nitrógeno) pueden estar enlazados entre sí para formar un anillo de 5 o, preferentemente, 6 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional (seleccionado preferentemente de nitrógeno y oxígeno), dicho anillo preferentemente está saturado (formando así, por ejemplo, un grupo piperazinilo o morfolinilo), y sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de =O y E¹² (dicho sustituyente E¹² puede estar situado en un heteroátomo de nitrógeno; y/o E¹² es preferentemente halógeno (por ejemplo, flúor) o alquilo de C₁₋₃ sustituido opcionalmente con uno o más átomos de flúor); cada E¹, E², E³, E⁴, E⁵, E⁶, E⁷, E⁸, E⁹, E¹⁰, E¹¹ y E¹² (por ejemplo cada E⁵ y E⁶) representa, independientemente, un sustituyente seleccionado de Q⁴;

40 cada E⁵ representa, independientemente, halógeno (por ejemplo flúor), -OR²⁰, -N(R²⁰)R²¹, -C(=Y)OR²⁰, -C(=Y)N(R²⁰)R²¹, -NR²²S(O)₂R²⁰ y/o -N(R²²)C(=Y)N(R²⁰)R²¹; cada E⁶ representa, independientemente, -OR²⁰ (en la que R²⁰ representa preferentemente hidrógeno), -N(R²⁰)R²¹, -C(=Y)OR²⁰, -C(=Y)N(R²⁰)R²¹, -S(O)₂R²⁰ y/o alquilo de C₁₋₆ (por ejemplo, alquilo de C₁₋₃) sustituido opcionalmente con uno o más átomos de flúor;

45 cada Y representa, en cada ocasión que se usa en el presente documento, =S, o preferentemente =O; cada R²⁰, R²¹, R²² y R²³ (por ejemplo cada R²⁰ y R²¹) representa, independientemente, hidrógeno o alquilo de C₁₋₄ (por ejemplo de C₁₋₃) (por ejemplo, terc-butilo, etilo o metilo); o

50 cualquier par relevante de R²⁰, R²¹ y R²² (por ejemplo R²⁰ y R²¹) (por ejemplo cuando ambos están unidos al mismo átomo de nitrógeno) pueden estar enlazados entre sí para formar un anillo de 5 o, preferentemente, 6 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional (seleccionado preferentemente de nitrógeno y oxígeno), dicho anillo preferentemente está saturado (formando así, por ejemplo, un grupo piperazinilo o morfolinilo), y sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de =O y J⁶ (dicho sustituyente J⁶ puede estar situado en un heteroátomo de nitrógeno);

R²² representa alquilo de C₁₋₃ o, preferentemente, hidrógeno;

cada J¹, J², J³, J⁴, J⁵ y J⁶ representa independientemente un sustituyente seleccionado de Q⁷;

cada Q^7 y Q^8 representa, independientemente, $-C(=Y^a)-OR^{50}$, $-C(=Y^a)-R^{50}$, $-S(O)_2R^{50}$ o alquilo de C_{1-3} sustituido opcionalmente con uno o más átomos de flúor;

cada Y^a representa independientemente $=S$ o, preferentemente, $=O$;

cada R^{50} representa independientemente alquilo de C_{1-4} (por ejemplo, terc-butilo o metilo).

5 Los compuestos particularmente preferentes de la invención incluyen aquellos en los que:

R^1 representa: (a) $-N(R^{1a})R^{1b}$, en la que R^{1a} y R^{1b} están enlazados entre sí para formar un anillo de 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional (por ejemplo, un heteroátomo de oxígeno) (formando así, por ejemplo, un grupo morfolinilo o piperidinilo), dicho anillo puede no estar sustituido, o puede estar sustituido con uno o más grupos B^1 ; (b) un grupo heteroarilo monocíclico (que contiene preferentemente uno o dos heteroátomos (seleccionados preferentemente de nitrógeno; formando así, por ejemplo, un grupo pirimidinilo o piridilo), opcional y preferentemente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de B^3 (por ejemplo uno); o (c) un grupo heterocicloalquilo de 6 miembros (que contiene dos heteroátomos, preferentemente uno, seleccionado preferentemente de nitrógeno y, especialmente, oxígeno, formando así, por ejemplo, un grupo tetrahidropiranilo);

10 B^1 , B^2 y B^3 (por ejemplo B^3) representa preferentemente halógeno (por ejemplo flúor), $-N(R^{10a})R^{11a}$ (por ejemplo, $-NH_2$), o alquilo de C_{1-2} sustituido opcionalmente con uno o más grupos E^8 ;

R^2 y R^3 representan, independientemente, hidrógeno, un fragmento de la fórmula IA, alquilo de C_{1-6} (sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de Q^2 (por ejemplo uno)), o un sustituyente seleccionado de Q^1 ;

20 Q^1 representa halógeno (por ejemplo bromo, cloro, yodo), $-CN$, $-N(R^{10a})R^{11a}$, $-C(=Y)OR^{10a}$, $-C(=Y)-R^{10a}$, $-C(=Y)-N(R^{10a})R^{11a}$, alquilo de C_{1-6} (sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de E^6 (por ejemplo uno)) y heterocicloalquilo (por ejemplo, un grupo heterocicloalquilo de 5, 7 o, preferentemente, 6 miembros, que contiene preferentemente uno o dos heteroátomos (por ejemplo seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre), y que puede contener una insaturación, por ejemplo, un enlace doble, formando así, por ejemplo, azepanilo o, preferentemente, pierazinilo (por ejemplo, 1-piperazinilo), morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo (por ejemplo, 4-piperidinilo, por ejemplo en la que la posición 1,2- contiene opcionalmente un enlace doble) o tetrahidropiranilo (por ejemplo, 4-tetrahidropiranilo), dicho grupo heterocicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de $=O$ (que puede estar presente en un átomo de azufre para formar, por ejemplo, un resto $-S(O)_2-$) y, preferentemente, E^6 (por ejemplo en la que el sustituyente E^6 está localizado en un heteroátomo de nitrógeno);

25 cuando R^2 o R^3 representan un fragmento de la fórmula IA, entonces es preferentemente R^2 el que representa dicho fragmento;

30 cuando R^2 o R^3 representan un fragmento de la fórmula IA (en una modalidad de la invención uno de R^2 y R^3 , por ejemplo R^2 , representa un fragmento de la fórmula IA), entonces preferentemente m representa 1 y cada R^{15} representa independientemente hidrógeno (formando así un fragmento $-CH_2-N(R^a)(R^b)$);

35 R^a y R^b están enlazados entre sí para formar un grupo cíclico de 4, 5 o 6 miembros (que preferentemente no contiene heteroátomos adicionales y formando así un grupo azetidínilo, pirrolidinilo, piperidinilo o piperazinilo), que además comprende: (a) un grupo heterocicloalquilo fusionado de 6 o, preferentemente, 5 miembros (por ejemplo, pirrolidinilo) (que contiene preferentemente un heteroátomo, por ejemplo nitrógeno, formando así, por ejemplo, un biciclo 5,5-fusionado); (b) un grupo enlazador $-CH_2-CH_2-$ (formando así una estructura cíclica de puente) o (c) un grupo heterocicloalquilo de 4, 5 o 6 miembros (en la que hay preferentemente un heteroátomo de nitrógeno, formando así, por ejemplo, pirrolidinilo o piperidinilo), enlazado mediante un solo átomo de carbono para formar un espirociclo (por ejemplo, 2,8-diaza-espiro[4,5]-decan-8-ilo, 2,8-diaza-espiro[4,5]-decan-2-ilo, 3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-3-ilo, 2,7-diaza-espiro[3,5]nonan-7-ilo o 2,7-diaza-espiro[3,5]nonan-2-ilo), dichos anillos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de $=O$ y E^3 (por ejemplo, el segundo anillo puede estar sustituido con dichos sustituyentes);

40 cuando R^2 o R^3 representan alquilo de C_{1-12} (por ejemplo de C_{1-6}), entonces puede ser de cadena lineal, por ejemplo alquilo acíclico de C_{1-3} (por ejemplo, metilo) o cicloalquilo de C_{3-6} (por ejemplo, ciclopropilo), todos los cuales están sustituidos opcionalmente con uno o más átomos de flúor (formando así, por ejemplo, un grupo trifluorometilo);

45 R^4 representa hidrógeno, cloro, bromo, yodo, $-CN$, $-C(O)R^{10b}$ (por ejemplo $-C(O)H$), o metilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de E^4 (por ejemplo uno) (en la que E^4 representa preferentemente heteroarilo (por ejemplo, imidazolilo) o, especialmente, $-OR^{20}$, formando así, por ejemplo, un grupo $-CH_2OH$ o un resto $-CH_2$ -heteroarilo); uno de R^2 y R^3 representa un sustituyente como se define en el presente documento, y el otro representa hidrógeno o un sustituyente como se define en el presente documento;

50 R^6 representa arilo (por ejemplo, fenilo) o heteroarilo (por ejemplo, un grupo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, o un grupo heteroarilo bicíclico de 10 o, preferentemente, 9 miembros, en la que, en ambos casos, están presentes uno o dos heteroátomos seleccionados preferentemente de nitrógeno, formando así, por ejemplo,

55

pirazolilo, piridilo, indazolilo, indolilo, pirimidinilo, indolonilo o pirrolopiridina, tal como pirrolo[2,3]piridina), estos dos grupos R^5 están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de E^5 (por ejemplo uno o dos);

5 cada Q^2 representa, independientemente, halógeno (por ejemplo, flúor; y por lo tanto, cuando sustituye en alquilo, puede formar, por ejemplo, un grupo $-CF_3$), $-OR^{10a}$ (en la que R^{10a} representa preferentemente hidrógeno o alquilo de C_{1-2}), $-N(R^{10a})R^{10b}$, $-C(=Y)OR^{10a}$, $-C(=Y)R^{10a}$, $-C(=Y)N(R^{10a})R^{10b}$, $-S(O)_2R^{10a}$, alquilo de C_{1-6} (por ejemplo, alquilo de C_{1-3} sustituido opcionalmente con uno o más átomos de flúor), heterocicloalquilo (sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de $=O$ y E^6), arilo y/o heteroarilo (por ejemplo, pirimidinilo; estos últimos dos grupos arilo y heteroarilo sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de E^7);

10 cada R^{10a} , R^{11a} , R^{12a} , R^{10b} y R^{11b} (por ejemplo cada R^{10a} y R^{11a}) representa, independientemente, hidrógeno o alquilo de C_{1-6} (por ejemplo, etilo o propilo o cicloalquilo de C_{3-6} tal como ciclohexilo) sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de E^{10} (por ejemplo uno); o

15 uno de R^{10a} y R^{11a} puede representar heterocicloalquilo (por ejemplo, un grupo heterocicloalquilo de 5 o, preferentemente, 6 miembros, por ejemplo que contiene un heteroátomo, formando así, por ejemplo, un grupo piperidinilo o tetrahidropirranilo; dicho grupo heterocicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de E^{10} (por ejemplo uno)); o

20 cualquier par relevante de R^{10a} , R^{11a} y R^{12a} (por ejemplo R^{10a} y R^{11a}) (por ejemplo cuando ambos están unidos al mismo átomo de nitrógeno) pueden estar enlazados entre sí para formar un anillo de 5, 6 o 7 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional (seleccionado preferentemente de nitrógeno, oxígeno y azufre), preferentemente dicho anillo está saturado (formando así, por ejemplo, un grupo pirrolidinilo, piperidinilo, azepanilo, piperazinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo), y sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de $=O$ y E^{12} (dicho sustituyente E^{12} puede estar situado en un heteroátomo de nitrógeno; y/o E^{12} es preferentemente halógeno (por ejemplo, flúor), $-N(R^{20})R^{21}$, $-OR^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-OC(O)R^{20}$, $-C(O)R^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$ o alquilo de C_{1-3} sustituido opcionalmente con uno o más átomos de flúor o sustituyentes seleccionados de Q^5);

25 cada E^1 , E^2 , E^3 , E^4 , E^5 , E^6 , E^7 , E^8 , E^9 , E^{10} , E^{11} y E^{12} (por ejemplo cada E^5 y E^6) representa, independientemente, un sustituyente seleccionado de Q^4 o alquilo de C_{1-2} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de Q^5 y $=O$;

30 Q^4 representa halógeno (por ejemplo, flúor o cloro), $-CN$, $-OR^{20}$, $-N(R^{20})R^{21}$, $-C(=Y)OR^{20}$, $-C(=Y)R^{20}$, $-C(=Y)N(R^{20})R^{21}$, $-N(R^{22})-C(=Y)-R^{21}$, $-NR^{22}S(O)_2R^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-N(R^{22})C(=Y)N(R^{20})R^{21}$, $-OC(O)R^{20}$, alquilo de C_{1-6} (por ejemplo, alquilo de C_{1-3} , sustituido opcionalmente con uno o más átomos de flúor), arilo (este último grupo, cuando está unido a un grupo alquilo, puede formar por ejemplo una porción bencilo) o heteroarilo (por ejemplo, imidazolilo), estos últimos dos grupos, arilo y heteroarilo, sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes J^3 ;

Q^5 representa halógeno (por ejemplo, flúor), $-N(R^{20})R^{21}$, $-OR^{20}$ y $-O-C(O)R^{20}$;

cada E^3 representa, independientemente, $-C(=Y)OR^{20}$ o $-S(O)_2R^{20}$;

35 cada E^4 representa, independientemente, halógeno (por ejemplo, flúor), $-OR^{20}$ (por ejemplo, $-OH$) o heteroarilo (por ejemplo, imidazolilo);

cada E^6 representa, independientemente, halógeno (por ejemplo flúor o cloro), $-CN$, $-OR^{20}$, $-N(R^{20})R^{21}$, $-C(=Y)OR^{20}$, $-C(=Y)N(R^{20})R^{21}$, $-N(R^{22})-C(=Y)-R^{21}$, $-NR^{22}S(O)_2R^{20}$, $-N(R^{22})C(=Y)N(R^{20})R^{21}$ y/o alquilo de C_{1-6} (por ejemplo, alquilo de C_{1-3}) sustituido opcionalmente con uno o más átomos de flúor;

40 cada E^6 representa, independientemente, halógeno (por ejemplo, flúor), $-OR^{20}$ (en la que R^{20} representa preferentemente hidrógeno o alquilo de C_{1-2}), $-N(R^{20})R^{21}$, $-C(=Y)OR^{20}$, $-C(=Y)R^{20}$, $-C(=Y)N(R^{20})R^{21}$, $-S(O)_2R^{20}$ y/o alquilo de C_{1-6} (por ejemplo, alquilo de C_{1-3}) sustituido opcionalmente con uno o más átomos de flúor;

cada E^7 representa independientemente $-N(R^{20})R^{21}$;

cada E^8 representa independientemente $-OR^{20}$ o $-C(=Y)OR^{20}$;

45 cada E^{10} (que preferentemente está localizado en un heteroátomo de nitrógeno, cuando es un sustituyente en un grupo heterocicloalquilo), representa $-S(O)_2R^{20}$, $-OR^{20}$, $-N(R^{20})R^{21}$, $-N(R^{22})-C(O)-R^{21}$, $-C(O)-OR^{20}$ o arilo (este último grupo, cuando está unido a un grupo alquilo, puede formar, por ejemplo, un resto bencilo; y puede estar sustituido con uno o más sustituyentes J^3);

cada Y representa, en cada ocasión que se usa en el presente documento, $=S$, o preferentemente $=O$;

50 cada R^{20} , R^{21} , R^{22} y R^{23} (por ejemplo cada R^{20} y R^{21}) representa, independientemente, hidrógeno, alquilo de C_{1-4} (por ejemplo de C_{1-3}) (por ejemplo, terc-butilo, etilo o metilo; dicho grupo alquilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de J^4), o arilo (por ejemplo, fenilo, especialmente en el caso de $-S(O)_2R^{20}$, y dicho grupo arilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes J^5); o

- 5 cualquier par relevante de R^{20} , R^{21} y R^{22} (por ejemplo R^{20} y R^{21}) (por ejemplo cuando ambos están unidos al mismo átomo de nitrógeno) pueden estar enlazados entre sí para formar un anillo de 5 o 6 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional (seleccionado preferentemente de nitrógeno y oxígeno), preferentemente dicho anillo está saturado (formando así, por ejemplo, un grupo pirrolidinilo, piperazinilo o morfolinilo), y sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de =O y J^6 (dicho sustituyente J^6 puede estar situado en un heteroátomo de nitrógeno);
- R^{22} representa alquilo de C_{1-3} o, preferentemente, hidrógeno;
- cada J^1 , J^2 , J^3 , J^4 , J^5 y J^6 representa independientemente un sustituyente seleccionado de Q^7 ;
- 10 cada Q^7 y Q^8 representa, independientemente, halógeno, $-N(R^{50})R^{51}$, $-C(=Y^a)-OR^{50}$, $-C(=Y^a)-N(R^{50})R^{51}$, $-C(=Y^a)-R^{50}$, $-S(O)_2R^{50}$ o alquilo de C_{1-3} sustituido opcionalmente con uno o más átomos de flúor;
- cada Y^a representa independientemente =S o, preferentemente, =O;
- 15 cada R^{50} y R^{51} representa, independientemente, hidrógeno, alquilo de C_{1-4} (por ejemplo, terc-butilo o metilo), o R^{50} y R^{51} , cuando están unidos al mismo átomo de carbono, pueden estar enlazados entre sí para formar un anillo de 5 o, preferentemente, 6 miembros (que contiene por ejemplo un heteroátomo adicional, formando así, por ejemplo, piperazinilo), sustituido opcionalmente con metilo (por ejemplo, este sustituyente está localizado en el heteroátomo de nitrógeno adicional).
- Otros compuestos preferentes de la invención que se pueden mencionar incluyen:
- 20 R^1 representa $-N(R^{1a})R^{1b}$ como se ha definido anteriormente (en especial en la que R^{1a} y R^{1b} están enlazados entre sí para formar un anillo de 6 miembros que contiene opcional y preferentemente un heteroátomo adicional (por ejemplo oxígeno), formando así, por ejemplo, un grupo piperidinilo o, preferentemente, morfolinilo);
- R^2 representa un sustituyente diferente de hidrógeno, y R^3 y R^4 representan independientemente hidrógeno o un sustituyente diferente de hidrógeno;
- R^2 representa un sustituyente diferente de hidrógeno;
- 25 R^2 representa Q^1 o alquilo de C_{1-2} (por ejemplo, metilo) sustituido opcionalmente con Q^2 (por ejemplo en la posición terminal del grupo metilo);
- R^3 y R^4 representan independientemente alquilo de C_{1-2} o, preferentemente, hidrógeno o Q^1 (por ejemplo en la que Q^1 representa preferentemente halógeno (por ejemplo, cloro) o heterocicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más grupos E^6);
- por lo menos uno de R^3 y R^4 representa hidrógeno;
- 30 R^5 representa: (a) fenilo (que preferentemente está sustituido, por ejemplo, con un sustituyente E^5 localizado preferentemente en la posición *meta*); (b) un grupo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo de 6 miembros) (que contiene por ejemplo uno o dos heteroátomos seleccionados preferentemente de nitrógeno, formando así, por ejemplo, pirimidinilo, tal como 5-pirimidinilo, o piridilo, tal como 3-piridilo), dicho grupo heteroarilo monocíclico está sustituido opcionalmente, por ejemplo, con uno o dos sustituyentes E^5 (localizados por ejemplo en
- 35 la posición 2 (y opcionalmente en la posición 6), cuando R^5 representa pirimidinilo, o, en la posición 6 cuando R^5 representa 3-piridilo; preferentemente, en cada caso un sustituyente está en la posición *para* con respecto al punto de unión de la imidazopirazina requerida de fórmula I); o (c) un grupo heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros (por ejemplo de 9 miembros) (por ejemplo indazolilo, tal como 4-indazolilo, o azaindolilo, tal como 7-azaindolilo, es decir, pirrolo[2,3-b]piridilo, tal como 7-azaindol-5-ilo), dicho grupo heteroarilo bicíclico preferentemente no está sustituido;
- 40 Q^1 representa $-C(O)N(R^{10a})R^{11a}$ o $-C(O)OR^{10a}$ (por ejemplo en la que R^{10a} es alquilo de C_{1-2});
- Q^2 representa flúor, $-N(R^{10a})R^{11a}$ o heterocicloalquilo (por ejemplo, piperazinilo o morfolinilo) opcional y preferentemente sustituido con uno o más sustituyentes (por ejemplo uno) (localizados preferentemente en un heteroátomo de nitrógeno), seleccionados de =O y, preferentemente, E^6 ;
- 45 R^{10a} y R^{11a} (por ejemplo cuando Q^1 representa $-C(O)N(R^{10a})R^{11a}$) representan, independientemente, hidrógeno, alquilo acíclico de C_{1-3} (por ejemplo de C_{1-2}) (por ejemplo, metilo o etilo) (sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes E^{10} (por ejemplo uno)), cicloalquilo de C_{5-6} (por ejemplo, ciclohexilo) (sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes E^{10} (por ejemplo uno)), o heterocicloalquilo (por ejemplo, un grupo heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros (que contiene por ejemplo un heteroátomo, formando así, por ejemplo, piperidinilo, tal como 4-piperidinilo, o tetrahidropiranilo, tal como 4-tetrahidropiranilo) (sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes E^{10} (por
- 50 ejemplo uno), que pueden estar localizados en un heteroátomo de nitrógeno);
- cuando Q^2 representa $-N(R^{10a})R^{11a}$, entonces preferentemente R^{10a} y R^{11a} están enlazados entre sí para formar un anillo de 5 o, preferentemente, 6 miembros, que contiene preferentemente un heteroátomo adicional (por ejemplo,

- nitrógeno, oxígeno o azufre) (formando así, por ejemplo, piperazinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo), opcional y preferentemente sustituido con uno o más sustituyentes (por ejemplo uno) (localizados opcionalmente en un heteroátomo de nitrógeno) seleccionados de =O, E¹² y alquilo de C₁₋₂ (por ejemplo, metilo) sustituido opcionalmente con uno o más átomos de flúor (y, por ejemplo en el caso de anillos que contienen S, con uno o más =O (por ejemplo uno o dos), dichos grupos carbonilo están localizados en el S para formar, por ejemplo, un resto -S(O)₂);
- 5 cuando E⁵ representa un sustituyente en fenilo, entonces preferentemente es Q⁴ (por ejemplo, -OR²⁰);
- cuando E⁵ representa un sustituyente en heteroarilo monocíclico, entonces preferentemente es Q⁴ (por ejemplo, -N(R²⁰)R²¹) o alquilo de C₁₋₂ (por ejemplo, metilo) sustituido opcionalmente con uno o más átomos de flúor (formando así, por ejemplo, un grupo -CF₃);
- 10 E⁶ y E¹² representan preferentemente Q⁴;
- E¹⁰ representa Q⁴;
- por ejemplo, cuando E⁵ representa Q⁴, entonces Q⁴ representa -OR²⁰ o -N(R²⁰)R²¹;
- por ejemplo, cuando E⁶ y E¹² representan Q⁴, entonces Q⁴ representa -S(O)₂R²⁰ (por ejemplo, -S(O)₂-alquilo de C₁₋₄), -C(O)R²⁰ o -OC(O)R²⁰;
- 15 E¹⁰ representa -N(R²⁰)R²¹, -OR²⁰ o -C(O)OR²⁰;
- por ejemplo, cuando E¹⁰ representa Q⁴ (y E¹⁰ es un sustituyente en un grupo alquilo o cicloalquilo), entonces Q⁴ representa -N(R²⁰)R²¹ o -OR²⁰ (por ejemplo, -OCH₃ o -OH);
- por ejemplo, cuando E¹⁰ representa Q⁴ (y E¹⁰ es un sustituyente en un grupo heterocicloalquilo), entonces Q⁴ representa -C(O)OR²⁰;
- 20 R²⁰ y R²¹ representan, independientemente, hidrógeno o alquilo de C₁₋₄ (por ejemplo, metilo, etilo o butilo (por ejemplo, isobutilo)), dicho grupo alquilo (por ejemplo cuando E¹² representa -C(O)R²⁰) puede estar sustituido con un sustituyente J⁴; o
- por ejemplo, cuando E¹⁰ representa -N(R²⁰)R²¹, entonces R²⁰ y R²¹ pueden estar enlazados entre sí para formar un anillo de 5 o, preferentemente, 6 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional (por ejemplo oxígeno, formando así, por ejemplo, morfolinilo);
- 25 J⁴ representa Q⁷;
- Q⁷ representa -N(R⁵⁰)R⁵¹;
- R⁵⁰ y R⁵¹ representan independientemente hidrógeno o, preferentemente, alquilo de C₁₋₂ (por ejemplo, metilo).
- Los compuestos más preferentes de la invención incluyen aquellos en los que:
- 30 R¹ representa 1-piperidinilo o, preferentemente, 4-morfolinilo;
- R² representa hidrógeno o, preferentemente, metilo, -CF₃, -CH₂-[4-S(O)₂CH₃-piperazinilo], -C(O)N(H)etilo, -C(O)NH₂, -C(O)O-etilo, -C(O)N(H)-CH₂CH₂-N(CH₃)₂, -C(O)N(H)-metilo, -CH₂-[4-morfolinilo], -C(O)N(H)-CH₂CH₂-OCH₃, -C(O)N(H)-[(1-C(O)OCH₂CH₃)-piperidin-4-ilo], -C(O)N(H)-[4-tetrahidropiraniilo], -C(O)N(H)-[4-OH-ciclohexilo], -CH₂-[4-C(O)-*t*-butil-2,6-dimetil-piperazinilo], -CH₂-[4-S(O)₂CH₃-2,6-dimetil-piperazinilo], -CH₂-[4-(S(O)₂CH₂CH₃)-piperazinilo], -CH₂-[4-(S(O)₂CH₂-C(H)(CH₃)₂)-piperazinilo], -CH₂-[1,1-dioxo-tiomorfolinilo], -CH₂-[piperazinilo], -CH₂-[4-(C(O)CH₂N(CH₃)₂)-piperazinilo] o -CH₂-[4-(C(O)C(H)(CH₃)-O-C(O)CH₃)-piperazinilo];
- 35 R³ representa 4-piperidinilo (que contiene por ejemplo un enlace doble en la posición 3,4- y un sustituyente -C(O)-C(H)(CH₃)₂ en la posición 1) o, preferentemente, hidrógeno;
- R⁴ representa hidrógeno o halógeno (por ejemplo, cloro);
- 40 por lo menos uno de R³ y R⁴ representa hidrógeno (preferentemente ambos);
- R⁵ representa 3-hidroxifenilo, 2-amino-5-pirimidinilo, 4-indazolilo, 3-piridilo, 6-amino-piridilo, 7-azaindol-5-ilo (es decir, pirrolo[2,3-*b*]pirid-5-ilo), 2-metil-5-pirimidinilo, 2-amino-6-metil-5-pirimidinilo o 2-N(H)CH₃-5-pirimidinilo.
- Los compuestos particularmente preferentes de la invención incluyen los que se describen más adelante en los ejemplos. Por ejemplo:
- 45 6-(3-hidroxifenil)-8-morfolinoimidazo[1,2-*a*]pirazin-2-carboxilato de etilo (2-01);
- ácido 6-(3-hidroxifenil)-8-morfolinoimidazo[1,2-*a*]pirazin-2-carboxílico (2-02);

ES 2 475 091 T3

- 6-(3-hidroxifenil)-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazin-2-carbaldehído (2-03);
 3-(2-(hidroximetil)-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenol (2-04);
 4-((6-(3-hidroxifenil)-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)metil)-piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (2-05);
 1-(4-((6-(3-hidroxifenil)-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)metil)-piperazin-1-il)etanona (2-06);
- 5 3-(2-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenol (2-07);
 4-((6-(3-hidroxifenil)-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)metil)piperazin-2-ona (2-08);
 3-(8-morfolino-2-(morfolinometil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenol (2-09);
 1-(4-((6-(3-hidroxifenil)-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)metil)-piperazin-1-il)sulfonilmetano (2-10);
 (6-(3-hidroxifenil)-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)(4-sulfonilmetil-piperazin-1-il)metanona (2-11);
- 10 3-(8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenol (2-12);
 3-(2-(trifluorometil)-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenol (2-13);
 3-(2-ciclopropil-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenol (2-14);
 (6-(1H-indazol-4-il)-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (2-15);
 (6-(1H-indazol-4-il)-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)(4-sulfonilmetil-piperazin-1-il)metanona (2-16);
- 15 6-(1H-indazol-4-il)-2-((4-sulfonilmetilpiperazin-1-il)metil)-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazina (2-17);
 (6-(1H-indazol-4-il)-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)(piperazin-1-il)-metanona (2-18);
 2-ciclopropil-6-(1H-indazol-4-il)-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazina (2-19);
 2-(trifluorometil)-6-(1H-indazol-4-il)-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazina (2-20);
 6-(1H-indazol-4-il)-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxamida (2-21);
- 20 6-(1H-indazol-4-il)-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazin-2-carbonitrilo (2-22);
 3-(2-metil-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenol (2-23);
 6-(1H-indazol-4-il)-2-metil-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazina (2-24);
 6-(1H-indol-5-il)-2-metil-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazina (2-25);
 2-metil-8-morfolino-6-(piridin-3-il)imidazo[1,2-a]pirazina (2-26);
- 25 6-(5-metoxipiridin-3-il)-2-metil-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazina (2-27);
 N-sulfonilmetil-3-(2-metil-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)benzenamina (2-28);
 1-metil-3-(4-(2-metil-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenil)urea (2-29);
 5-(2-metil-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)piridin-3-ol (2-30);
 2-metil-8-morfolino-6-(piridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina (2-31);
- 30 6-(3-metoxifenil)-2-metil-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazina (2-32);
 5-cloro-2-metil-8-morfolino-6-(piridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina (2-33);
 5-cloro-2-metil-8-morfolino-6-(piridin-3-il)imidazo[1,2-a]pirazina (2-34);
 8-morfolino-6-feniloimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxamida (2-35);
 6-(1H-indazol-4-il)-2-metil-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazin-5-carbonitrilo (2-36);
- 35 3-(3-(4-metilpiperazin-1-il)-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenol (2-37);
 6-(1H-indazol-4-il)-3-(4-metilpiperazin-1-il)-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazina (2-38);
 3-(3-(4-sulfonilmetilpiperazin-1-il)-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenol (2-39);

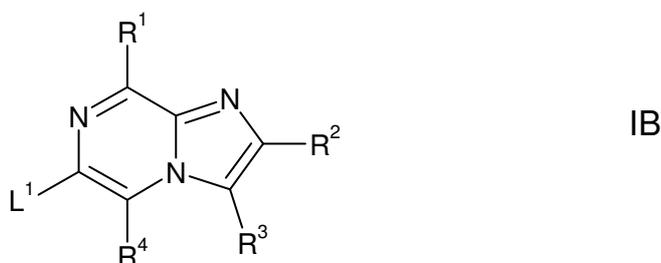
- 3-(8-morfolino-3-(piperazin-1-il)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenol (2-40);
- 6-(1H-indazol-4-il)-3-(4-sulfonilmetilpiperazin-1-il)-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazina (2-41);
- 3-bromo-6-(1H-indazol-4-il)-2-metil-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazina (2-42);
- 5 2-(4-(6-(1H-indazol-4-il)-2-metil-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)acetato de terc-butilo (2-43);
- 3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-6-(1H-indazol-4-il)-2-metil-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazina (2-44);
- 3-(1,2,3,6-tetrahidro-1-metilpiridin-4-il)-6-(1H-indazol-4-il)-2-metil-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazina (2-45);
- 3-(1,2,3,6-tetrahidro-1-sulfonilmetilpiridin-4-il)-6-(1H-indazol-4-il)-2-metil-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazina (2-46);
- 2-(4-(6-(1H-indazol-4-il)-2-metil-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)piperidin-1-il)acetato de terc-butilo (2-47);
- 10 5-cloro-6-(3-metoxifenil)-2-metil-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazina (2-48);
- 3-(5-cloro-2-metil-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenol (2-49);
- 5-(2-((4-sulfonilmetilpiperazin-1-il)metil)-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)pirimidin-2-amina (2-50);
- 6-(1H-indazol-4-il)-8-morfolino-3-(piperazin-1-il)imidazo[1,2-a]pirazina (2-51);
- 6-(1H-indazol-4-il)-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxilato de etilo (2-52);
- 15 5-yodo-6-(3-metoxifenil)-2-metil-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazina (2-53);
- 5-cloro-6-(1H-indazol-4-il)-2-metil-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazina (2-54);
- 5-bromo-6-(1H-indazol-4-il)-2-metil-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazina (2-55);
- 5-yodo-2-metil-8-morfolino-6-(piridin-3-il)imidazo[1,2-a]pirazina (2-56);
- 6-(1H-indazol-4-il)-2-metil-8-morfolino-3-(piperidin-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazina (2-57);
- 20 6-(1H-indazol-4-il)-2-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazina (2-58);
- 6-(1H-indazol-4-il)-2-metil-3-(1-sulfonilmetilpiperidin-4-il)-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazina (2-59);
- 5-cloro-6-(1H-indazol-4-il)-8-morfolino-2-((4-sulfonilmetilpiperazin-1-il)-metil)imidazo[1,2-a]pirazina (2-60);
- 6-(6-metoxipiridin-3-il)-2-((4-sulfonilmetilpiperazin-1-il)metil)-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazina (2-61);
- 6-(3-metoxifenil)-2-metil-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazin-3-carbonitrilo (2-62);
- 25 4-(6-(1H-indazol-4-il)-2-metil-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazin-3-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2-63);
- 6-(1H-indazol-4-il)-2-metil-8-morfolino-N-(piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-carboxamida (2-64);
- 6-(5-metoxipiridin-3-il)-2-((4-sulfonilmetilpiperazin-1-il)metil)-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazina (2-65);
- 5-(2-((4-sulfonil metilpiperazin-1-il)metil)-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)piridin-2-amina (2-66);
- 30 6-(2-metoxipirimidin-5-il)-2-((4-sulfonilmetilpiperazin-1-il)metil)-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazina (2-67);
- 4-(2-((4-sulfonilmetilpiperazin-1-il)metil)-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)benzamida (2-68);
- 5-(2-((4-sulfonilmetilpiperazin-1-il)metil)-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)indolin-2-ona (2-69);
- 6-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-2-((4-sulfonilmetilpiperazin-1-il)metil)-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazina (2-70);
- 6-(1H-indol-4-il)-2-((4-sulfonilmetilpiperazin-1-il)metil)-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazina (2-71);
- 35 3-(2-((4-sulfonilmetilpiperazin-1-il)metil)-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)benzamida (2-72);
- 6-(1H-indazol-4-il)-3-yodo-2-metil-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazina (2-73);
- N-etil-6-(1H-indazol-4-il)-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxamida (2-74);

2-((4-sulfonilmetilpiperazin-1-il)metil)-8-morfolino-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina (2-75).

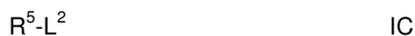
Los compuestos de la invención se pueden preparar de acuerdo con las técnicas que son conocidas para los expertos en la técnica, por ejemplo como se describe más adelante.

5 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula I, que comprende:

(i) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IB:

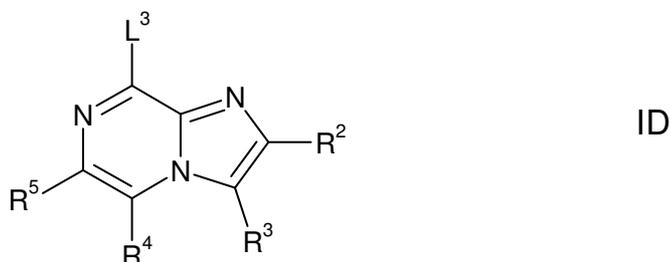


10 en la que L¹ representa un grupo saliente adecuado como yodo, bromo, cloro o un grupo sulfonato (por ejemplo, -OS(O)₂CF₃, -OS(O)₂CH₃ o -OS(O)₂PhMe), y R¹, R², R³ y R⁴ son como se ha definido anteriormente, con un compuesto de la fórmula IC:



15 en la que L² representa un grupo adecuado tal como -B(OH)₂, -B(OR^{wx})₂ o -Sn(R^{wx})₃, en la que cada R^{wx} representa independientemente un grupo alquilo de C₁₋₆, o, en el caso de -B(OR^{wx})₂, los grupos R^{wx} respectivos pueden estar enlazados entre sí para formar un grupo cíclico de 4 a 6 miembros (tal como un grupo 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo), formando así, por ejemplo, un grupo de éster de boronato de pinacolato (o L² puede representar yodo, bromo o cloro, con la condición de que L¹ y L² sean mutuamente compatibles), y R⁵ es como se ha definido anteriormente. La reacción se puede efectuar, por ejemplo, en presencia de un sistema catalizador adecuado, por ejemplo un metal (o una sal o complejo del mismo) como Pd, CuI, Pd/C, PdCl₂, Pd(OAc)₂, Pd(Ph₃P)₂Cl₂, Pd(Ph₃P)₄ (es decir, tetraquitrifenilfosfina paladio), Pd₂(dba)₃ y/o NiCl₂ (los catalizadores preferentes incluyen paladio), y un ligando como PdCl₂(dppf).DCM, *t*-Bu₃P, (C₆H₁₁)₃P, Ph₃P, AsPh₃, P(*o*-Tol)₃, 1,2-bis(difenilfosfina)etano, 2,2'-bis(di-*ter*-butilfosfina)-1,1'-bifenilo, 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-bi-naftilo, 1,1'-bis(difenilfosfina)-ferroceno, 1,3-bis(difenilfosfina)propano, xantfos, o una mezcla de los mismos (los ligandos preferentes incluyen PdCl₂(dppf).DCM), junto con una base adecuada como Na₂CO₃, K₃PO₄, Cs₂CO₃, NaOH, KOH, K₂CO₃, CsF, Et₃N, (*i*-Pr)₂NEt, *t*-BuONa o *t*-BuOK (o mezclas de las mismas; las bases preferidas incluyen Na₂CO₃ y K₂CO₃), en un disolvente adecuado como dioxano, tolueno, etanol, dimetilformamida, dimetoxietano, etilenglicoldimetiléter, agua, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidinona, tetrahidrofurano, o mezclas de los mismos (los disolventes preferentes incluyen dimetilformamida y dimetoxietano). La reacción se puede efectuar, por ejemplo, a temperatura ambiente o anteriormente de la misma (por ejemplo, a una temperatura alta como una temperatura cercana a la temperatura de reflujo del sistema disolvente). Condiciones de reacción alternativas incluyen condiciones de irradiación de microondas, por ejemplo a una temperatura elevada de aproximadamente 130 °C;

(ii) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula ID:



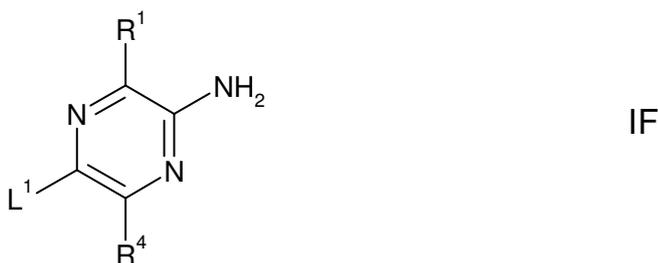
35 en la que L³ representa un grupo saliente adecuado como el que se define anteriormente para L¹, y R², R³, R⁴ y R⁵ son como se ha definido anteriormente, con un compuesto de la fórmula IE:



en la que L⁴ representa un grupo saliente adecuado como los que se describieron anteriormente con respecto a L², en condiciones de reacción como las que se describieron con respecto al paso (i) anterior, o, cuando R¹ representa -N(R^{1a})R^{1b}, L⁴ puede representar hidrógeno (formando así un grupo amino), y la reacción se puede efectuar en

5 presencia de un catalizador de metal adecuado (o una sal o complejo del mismo), tal como Cu, Cu(OAc)₂, CuI (o complejo de CuI/diamina), tris(trifenilfosfina)bromuro de cobre, Pd(OAc)₂, tris(dibencilidenacetona)-dipaladio (0) (Pd₂(dba)₃) o NiCl₂, y un aditivo opcional como Ph₃P, 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo, xantfos, NaI o un éter de corona adecuado como 18-corona-6-benceno, en presencia de una base adecuada como NaH, Et₃N, piridina, *N,N*-dimetiletilendiamina, Na₂CO₃, K₂CO₃, K₃PO₄, Cs₂CO₃, *t*-BuONa o *t*-BuOK (o una mezcla de las mismas, opcionalmente en presencia de tamices moleculares de 4Å), en un disolvente adecuado (por ejemplo diclorometano, dioxano, tolueno, etanol, isopropanol, dimetilformamida, etilenglicol, etilenglicoldimetiléter, agua, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidinona, tetrahidrofurano, o una mezcla de los mismos). Esta reacción se puede efectuar a una temperatura elevada o en condiciones de irradiación de microondas, por ejemplo como se describe en el paso (i). El compuesto de fórmula ID (por ejemplo cuando L⁴ es cloro) se puede preparar *in situ*, por ejemplo, partiendo de un compuesto que corresponde a un compuesto de la fórmula ID, pero en la que L⁴ representa -O-alquilo de C₁₋₃ (por ejemplo, metoxi), por reacción en presencia de, por ejemplo, un agente de cloración (tal como POCl₃);

(iii) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IF:



15

en la que R¹, R⁴ y L¹ son como se ha definido anteriormente, con un compuesto de la fórmula IG:

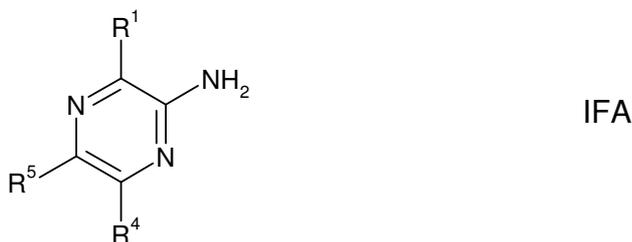


20

25

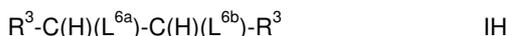
en la que L⁵ representa un grupo saliente adecuado como los que se definen anteriormente con respecto a L¹ (y, especialmente, L⁵ representa un halógeno como cloro o bromo), y R² y R³ son como se ha definido anteriormente; en condiciones de reacción estándar, por ejemplo en presencia de un disolvente de reacción adecuado como DME o 2-propanol, a una temperatura conveniente, normalmente calentando a 90 °C, seguido por reacción con un compuesto de la fórmula IC como se ha definido anteriormente. Los compuestos de la fórmula IG pueden ser derivados protegidos (por ejemplo, puede ser un derivado carbonilo, por ejemplo R²-C(-OCH₃)₂-C(R³)(H)-L⁵, en la que R² representa preferentemente H). Dicho compuesto intermedio de fórmula IG en la que R³ representa -N(R^{10a})R^{11a} (en la que R^{10a} y R^{11a} pueden estar enlazados entre sí para formar un grupo piperazinilo opcionalmente) y L⁵ puede representar un grupo saliente adecuado, también se puede preparar por reacción de glioxal con benzotriazol y una amina (por ejemplo una amina cíclica como piperazina o un derivado sustituido de la misma), que puede ser un compuesto intermedio que no se aísla (por ejemplo, que se puede usar *in situ*);

(iv) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IFA:



30

en la que R¹, R⁴ y R⁵ son como se han definido anteriormente, con un compuesto de la fórmula IH:



35

en la que L^{6a} y L^{6b} representan independientemente un grupo saliente adecuado, por ejemplo grupos benzotriazol (o similares), y cada R³ es como se ha definido anteriormente (por ejemplo, cada uno de los grupos R³ son iguales); dicha reacción se puede efectuar siguiendo condiciones similares a las que se reportan en la literatura (*J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3209-3213, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4935-4937), en un disolvente adecuado como DCE, calentando a una temperatura conveniente durante un tiempo para asegurar la terminación de la reacción, normalmente a reflujo durante 5h. Adicionalmente se puede agregar una base inorgánica para asegurar la terminación de la reacción.

40

(v) para los compuestos de fórmula I en la que R³ o R⁴ representan bromo, yodo o cloro, hacer reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula I, en la que R³ o R⁴ (según sea adecuado) representa hidrógeno, con un

reactivo que es una fuente de iones haluro (un reactivo de halogenación). Por ejemplo, un electrófilo que proporciona una fuente de iones yoduro incluye yodo, diyodoetano, diyodotetracloroetano o, preferentemente, *N*-yodosuccinimida, una fuente de iones bromuro incluye *N*-bromosuccinimida y bromo, y una fuente de iones cloruro incluye *N*-clorosuccinimida, cloro y monocloruro de yodo, por ejemplo en presencia de un disolvente adecuado como CHCl_3 o un alcohol (por ejemplo metanol), opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como una base inorgánica débil, por ejemplo bicarbonato de sodio. Normalmente la reacción se puede hacer calentando a una temperatura conveniente, ya sea por calentamiento convencional a reflujo o bajo irradiación de microondas.

(vi) para los compuestos de fórmula I en la que R^3 o R^4 representan un sustituyente diferente de hidrógeno o halógeno (por ejemplo, bromo, yodo o cloro), hacer reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula I en la que R^3 o R^4 (según sea adecuado) representan bromo, cloro o yodo, con un compuesto de la fórmula IJ:



en la que $\text{R}^{3/4}$ representa R^3 o R^4 (según sea adecuado), y L^7 representa un grupo saliente adecuado como los que se describieron anteriormente con respecto a los pasos (i) o (ii) anteriores. Alternativamente, el experto en la técnica apreciará que se pueden usar diferentes reactivos y pasos de reacción dependiendo del sustituyente R^3 o R^4 particular requerido (por ejemplo, para introducir un sustituyente $-\text{CN}$ se puede usar cianuro de cinc (o similar)).

Otros pasos de transformación específicos que se pueden mencionar incluyen:

(i) reducciones de un ácido (o éster) carboxílico a un aldehído o un alcohol, usando condiciones reductoras adecuadas (por ejemplo, cuando R^2 representa $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ (o un éster del mismo), se puede convertir en un grupo $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ o $-\text{CH}_2\text{-OH}$ usando DIBAL y LiAlH_4 , respectivamente (o agentes reductores quimioselectivos similares);

(ii) reducciones de un grupo aldehído ($-\text{C}(\text{O})\text{H}$) a un grupo alcohol ($-\text{CH}_2\text{OH}$), usando condiciones de reducción adecuadas como las que se mencionan en el punto (i) anterior;

(iii) oxidaciones, por ejemplo de un resto que contiene un grupo alcohol (por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{OH}$) a un aldehído (por ejemplo, $-\text{C}(\text{O})\text{H}$), o de un resto $-\text{S}-$ a un resto $-\text{S}(\text{O})-$ o $-\text{S}(\text{O})_2-$ (o la reacción inversa de reducción), por ejemplo en presencia de un agente oxidante adecuado, por ejemplo MnO_2 o mcpba o similar;

(iv) aminación reductiva de un aldehído y una amina en las condiciones de reacciones adecuadas, por ejemplo un procedimiento de "un recipiente" en presencia de un agente reductor adecuado, tal como cianoborohidruro de sodio o, preferentemente, triacetoxiborohidruro de sodio, o similar (y por lo tanto, por ejemplo cuando R^2 representa $-\text{C}(\text{O})\text{H}$, dicho grupo puede ser convertido en un grupo $-\text{CH}_2\text{-N}(\text{R}^{10a})\text{R}^{11}$ (o $-\text{CH}_2\text{-N}(\text{R}^a)(\text{R}^b)$, es decir, un fragmento específico de la fórmula Ia), en la que R^{10a} y R^{11a} son como se ha definido anteriormente y pueden estar enlazados entre sí como se ha definido anteriormente para formar, por ejemplo, un anillo de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional como oxígeno o nitrógeno);

(v) formación de una amida o sulfonamida, por ejemplo por reacción de un cloruro de sulfonilo con una amina, o por reacción de acoplamiento de amida, es decir, la formación de una amida a partir de un ácido carboxílico (o éster del mismo); por ejemplo, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ (o un éster del mismo) se puede convertir en un grupo $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10a})\text{R}^{11}$ (en la que R^{10a} y R^{11a} son como se ha definido anteriormente y pueden estar enlazados entre sí, por ejemplo como se ha definido anteriormente), y dicha reacción (por ejemplo para $-\text{COOH}$) se puede efectuar en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado (por ejemplo, 1,1'-carbonyldiimidazol, *N,N*-diclohexilcarbodiimida, o similares) o, en el caso de un éster (por ejemplo $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ o $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$), se puede efectuar por ejemplo en presencia de trimetilaluminio, o, alternativamente el grupo $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ se puede activar primero transformándolo en el halogenuro de acilo correspondiente (por ejemplo, $-\text{C}(\text{O})\text{Cl}$, por tratamiento con cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo, pentacloruro de fósforo, oxiclóruo fosforoso, o similares), y en todos los casos, el compuesto relevante se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula $\text{HN}(\text{R}^{10a})\text{R}^{11a}$ (en la que R^{10a} y R^{11a} son como se ha definido anteriormente), en las condiciones estándar conocidas para los expertos en la materia (por ejemplo, opcionalmente en presencia de un disolvente adecuado, una base adecuada y/o en una atmósfera inerte);

(vi) conversión de una amida primaria en un grupo funcional nitrilo, por ejemplo en condiciones de reacción de deshidratación, por ejemplo en presencia de POCl_3 o similares;

(vii) reacciones de sustitución nucleofílica (por ejemplo, sustitución nucleofílica aromática), en la que cualquier nucleófilo reemplaza un grupo saliente, por ejemplo una amina puede reemplazar un grupo saliente $-\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$; tales reacciones incluyen las reacciones de tipo "Mitsunobu" (o variantes de la misma), es decir, en la que un $-\text{OH}$ es el grupo saliente, que es activado por ejemplo por tratamiento con yodo y trifenilfosfina);

(viii) transformación de un grupo metoxi en un grupo hidroxilo, por reacción en presencia de un reactivo adecuado, tal como el complejo de fluoruro de boro-sulfuro de dimetilo o BBr_3 (por ejemplo en presencia de un disolvente adecuado como diclorometano);

(ix) reacciones de alquilación, acilación o sulfonilación, que se pueden efectuar en presencia de una base y un disolvente (como los que se describen anteriormente);

- (x) pasos de desprotección específicos, tales como la eliminación de un grupo protector N-Boc por reacción en presencia de un ácido; o un grupo hidroxilo protegido como un éter de sililo (por ejemplo un grupo protector terc-butil-dimetilsililo) se puede desproteger por reacción con una fuente de iones fluoruro, por ejemplo usando el reactivo fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF). Además, un $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$ se puede convertir en un grupo $-\text{OH}$ por reacción con metóxido de sodio en metanol, o se pueden realizar reacciones de hidrólisis similares;
- (xi) hidrogenaciones, por ejemplo de un enlace doble a un enlace sencillo, por ejemplo en condiciones estándar de reacción de hidrogenación, por ejemplo bajo una atmósfera de hidrógeno en presencia de un catalizador como Pd/C;
- (xii) reacciones de Grignard, por ejemplo la adición de un reactivo nucleofílico organometálico, por ejemplo la adición de MeMgCl a un grupo carbonilo;
- (xiii) formación de un grupo funcional urea por reacción de un isocianato con una amina; por ejemplo, cuando R⁵ representa fenilo sustituido con $-\text{NH}_2$, este puede ser convertido en un resto $-\text{N}(\text{H})-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})\text{R}^{21}$.
- Los compuestos intermedios descritos en el presente documento están disponibles comercialmente, o son conocidos en la literatura, o se pueden obtener de forma análoga a los procedimientos descritos en el presente documento, o mediante los procedimientos sintéticos convencionales de acuerdo con las técnicas estándar, partiendo de los materiales iniciales disponibles, usando los reactivos y condiciones de reacción adecuados. Además, en la literatura se pueden encontrar procedimientos para preparar los compuestos de la fórmula I, por ejemplo en:
- Werber, G. y col.; *J. Heterocycl. Chem.*; EN; 14; **1977**; 823-827;
- Andanappa K. Gadad y col. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 5651-5659;
- Paul Heinz y col. *Monatshefte für Chemie*, **1977**, 108, 665-680;
- M.A. El-Sherbeny y col. *Boll. Chim. Farm.* **1997**, 136, 253-256;
- Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 2-49;
- Bretonnet y col. *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 1872;
- Asunción Marín y col. *Farmaco* **1992**, 47 (1), 63-75;
- Severinsen, R. y col. *Tetrahedron* **2005**, 61, 5565-5575;
- Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 2-49;
- M. Kuwahara y col., *Chem. Pharm Bull.*, **1996**, 44, 122;
- Wipf, P.; Jung, J.-K. *J. Org. Chem.* **2000**, 65(20), 6319-6337;
- Shintani, R.; Okamoto, K. *Org. Lett.* **2005**, 7 (21), 4757-4759;
- Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 2-49;
- J. Kobe y col., *Tetrahedron*, **1968**, 24, 239 ;
- P.F. Fabio, A.F. Lanzilotti y S.A. Lang, *Journal of Labelled Compounds and Pharmaceuticals*, **1978**, 15, 407;
- F.D. Bellamy y K. Ou, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 25, 839;
- M. Kuwahara y col., *Chem. Pharm Bull.*, **1996**, 44, 122;
- A.F. Abdel-Magid y C.A. Maryanoff. *Synthesis*, **1990**, 537;
- M. Sclosser y col. *Organometallics in Synthesis. A Manual* (M. Sclosser, Ed.), Wiley & Sons Ltd: Chichester, Reino Unido, **2002**, y referencias ahí citadas;
- L. Wengwei y col., *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 1941;
- M. Plotkin y col. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 2269;
- Seyden-Penne, J. *Reductions by the Alumino and Borohydrides*, VCH, NY, **1991**;
- O. C. Dermer, *Chem. Rev.*, **1934**, 14, 385;
- N. Defacqz, y col., *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 9111;

- 5 El compuesto I-01 se hizo reaccionar con un intermedio (III-a) de la fórmula $R^2-C(=O)-CH_2-X$ o un intermedio (III-b) de la fórmula $R^2-C(=O)-CH-R^3-X$, en la que R^2 y R^3 son como se ha definido anteriormente y X representa un grupo saliente adecuado (por ejemplo, un haluro), sin disolvente o en presencia de un disolvente de reacción adecuado como DME o 2-propanol, a una temperatura conveniente, normalmente calentando a 90 °C, para obtener los compuestos de la fórmula (II-a) o la fórmula (II-b).
- 10 Los compuestos de la fórmula (II-a) se pueden hacer reaccionar con un agente de halogenación como N-bromo-succinimida, N-yodosuccinimida, N-clorosuccinimida u otros, y X representa un grupo halógeno como un átomo de Cl, Br o yodo, en presencia de un disolvente de reacción adecuado como $CHCl_3$, normalmente calentando a una temperatura conveniente, por calentamiento convencional a reflujo o bajo irradiación de microondas, durante un tiempo para asegurar la terminación de la reacción, para obtener los compuestos de la fórmula (X).
- 15 Los compuestos de la fórmula (X) se pueden hacer reaccionar con un intermedio (VII) de la fórmula R^1-Nu , en la que R^1 es como se ha definido anteriormente y Nu representa un grupo nucleofílico, tal como una amina (y R^1-Nu junto forma el grupo que se enlaza a la imidazopirazina), en un disolvente adecuado como DCM, dioxano, a temperatura ambiente o calentando a una temperatura conveniente, durante un tiempo para asegurar la terminación de la reacción. Además, la reacción puede ser con un intermedio (VIII) de la fórmula $R^5-B(OR)_2$, en la que R es H o alquilo de C_1-C_6 o los dos grupos OR forman, junto con el átomo de boro al que están unidos, un grupo de éster de boronato de pinacolato, y en la que R^5 es como se ha definido anteriormente; en un disolvente adecuado como DME o DMF, en presencia de una base adecuada tal como una base acuosa inorgánica Na_2CO_3 o K_2CO_3 , en presencia de un catalizador de metal como paladio, y un ligando adecuado como $PdCl_2(dppf)$, DCM, $Pd(PPh_3)_4$, calentando a una temperatura conveniente, tal como 130 °C bajo irradiación de microondas, o a temperatura de reflujo bajo calentamiento convencional, durante un tiempo que permita la terminación de la reacción, para obtener los compuestos de la fórmula (XI).
- 20 Los compuestos de la fórmula (XI) se pueden hacer reaccionar con un intermedio (XIV) de la fórmula $R^3-B(OR)_2$, en la que la porción $-B(OR)_2$ es como se ha definido anteriormente y R^3 es como se ha definido anteriormente, en condiciones como las que se describen anteriormente (por ejemplo, en la reacción de (X) con (VIII)); por ejemplo, se pueden usar condiciones de irradiación de microondas a aproximadamente 140 °C), para obtener los compuestos de la fórmula (XII-a).
- 25 Los compuestos de la fórmula (II-b) se pueden hacer reaccionar con un intermedio (VII) de la fórmula R^1-Nu (como se ha definido anteriormente), en un disolvente adecuado como DCM, dioxano, a temperatura ambiente o calentando durante un tiempo para asegurar la terminación de la reacción, para producir los compuestos de la fórmula (IV-b).
- 30 Los compuestos de la fórmula (IV-b) se pueden hacer reaccionar con un intermedio (VIII) de la fórmula $R^5-B(OR)_2$ que se define anteriormente, en las condiciones de reacción que se describen anteriormente (por ejemplo, en la reacción de (X) con (VIII)), para obtener los compuestos de la fórmula (XII-b).
- 35 El compuesto I-01 se puede hacer reaccionar con un intermedio (VII) de la fórmula R^1-Nu (como se ha definido anteriormente), a una temperatura conveniente tal como 120 °C, durante un tiempo que permita la terminación de la reacción, para producir el compuesto (V).
- 40 El compuesto (V) se hace reaccionar con un intermedio (III-a) de la fórmula $R^2-C(=O)-CH_2-X$, o un intermedio (III-b) de la fórmula $R^2-C(=O)-CH-R^3-X$, ambas como se ha definido anteriormente, en las condiciones de reacción que se describen anteriormente (por ejemplo en la reacción de (I-01) con (III-a) o (III-b)), para obtener los compuestos de la fórmula (IV-a).
- 45 Los compuestos de la fórmula (IV-a) se pueden hacer reaccionar con un intermedio (VIII) de la fórmula $R^5-B(OR)_2$ que se define anteriormente, por ejemplo en las condiciones de reacción que se describen anteriormente (por ejemplo en la reacción de (X) con (VIII)), para obtener los compuestos de la fórmula (VI).
- 50 Los compuestos de la fórmula (VI) se pueden hacer reaccionar con un agente de halogenación, por ejemplo como se describe anteriormente (por ejemplo en la reacción de (II-a) a (X)), para obtener los compuestos de la fórmula (IX).
- El átomo de halógeno X de los compuestos de fórmula (IX) puede ser sustituido mediante una reacción de acoplamiento con un intermedio (XVI) de fórmula $R^4-B(OR)_2$, en la que la porción $-B(OR)_2$ es como se ha definido anteriormente y R^4 es como se ha definido anteriormente, por ejemplo en las condiciones de reacción que se describen anteriormente (por ejemplo en la reacción de (X) con (VIII)), durante un tiempo que permita la terminación de la reacción, para obtener los compuestos de la fórmula XV.
- 55 El átomo de halógeno X de los compuestos de fórmula (IX) puede ser sustituido mediante una reacción de acoplamiento de un grupo CN, por tratamiento con $Zn(CN)_2$, en un disolvente adecuado como DMF, AcCN y en presencia de un catalizador de Pd como $Pd(PPh_3)_4$ o $PdCl_2(dppf)_2$. Adicionalmente se puede agregar una base acuosa inorgánica como Na_2CO_3 acuoso, calentando a una temperatura conveniente tal como 130 °C bajo irradiación de microondas, o a temperatura de reflujo bajo calentamiento convencional, durante un tiempo que

permita la terminación de la reacción, para obtener los compuestos de la fórmula XV.

Los compuestos de la fórmula (V) se pueden hacer reaccionar con un intermedio (VIII) de la fórmula $R^5-B(OR)_2$ que se define anteriormente, por ejemplo en las condiciones de reacción que se describen anteriormente (por ejemplo en la reacción de (X) con (VIII)), para obtener los compuestos de la fórmula (XVI).

5 Los compuestos de la fórmula (XVI) se pueden hacer reaccionar con un intermedio de fórmula XX, en la que Bzt es benzotriazol, en condiciones similares a las que se reportan en la literatura (*J. Org.Chem.* **1990**, *55*, 3209-3213, *J.Org.Chem.* **2003**, *68*, 4935-4937), en un disolvente adecuado como DCE, calentando a una temperatura conveniente durante un tiempo para asegurar la terminación de la reacción, normalmente a reflujo durante 5h. Adicionalmente se puede agregar una base inorgánica para asegurar la terminación de la reacción.

10 Los compuestos de la fórmula (II-a) se pueden hacer reaccionar con metóxido de sodio en presencia de metanol, a temperatura ambiente o calentando a una temperatura conveniente tal como 60 °C, para obtener los compuestos de la fórmula (XVII).

15 Los compuestos de la fórmula (XVII) se pueden hacer reaccionar con un intermedio (VIII) de la fórmula $R^5-B(OR)_2$ como se ha definido anteriormente, por ejemplo en las condiciones de reacción descritas anteriormente (por ejemplo para la reacción de (X) con (VIII)), para obtener los compuestos de la fórmula (XVIII).

20 Los compuestos de la fórmula (XVIII) se pueden hacer reaccionar con $POCl_3$ por calentamiento, normalmente a reflujo, durante un periodo para asegurar la terminación de la reacción, para producir el reemplazo del grupo metoxi con un átomo de cloro. El acoplamiento del átomo de cloro con un intermedio (XX) de fórmula $R^1-B(OR)_2$, en la que la porción $-B(OR)_2$ y R^1 son como se ha definido anteriormente, por ejemplo en las condiciones de reacción descritas anteriormente (por ejemplo para la reacción de (X) con (VIII)), para obtener los compuestos de la fórmula (XIX).

Los expertos en la materia apreciarán que se pueden usar otras rutas sintéticas para sintetizar los compuestos de la invención. Aunque en el esquema 1 se representan materiales iniciales y reactivos específicos y se exponen más adelante, otros materiales iniciales y reactivos pueden sustituirlos fácilmente para proveer una variedad de derivados o condiciones de reacción.

25 Los sustituyentes R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 en los compuestos finales de la invención o intermedios relevantes pueden ser modificados una o más veces, después o durante el procedimiento anteriormente descrito, por medio de procedimientos que son muy conocidos para los expertos en la materia. Los ejemplos de dichos procedimientos incluyen sustituciones, reducciones, oxidaciones, alquilaciones, acilaciones, hidrólisis, esterificaciones, eterificaciones, halogenaciones o nitraciones. Tales reacciones pueden dar como resultado la formación de un compuesto final o intermedio de la invención, simétrico o asimétrico. Los grupos precursores se pueden cambiar a un grupo diferente, o a los grupos definidos en la fórmula I, en cualquier tiempo durante la secuencia de reacción.

30 Por ejemplo, cuando están presentes los grupos R^2 , R^3 y R^4 , tales como CO_2Et , CHO, CN y/o CH_2Cl , estos grupos se pueden modificar más para formar otros fragmentos descritos en R^2 , R^3 y R^4 en los compuestos de la invención, siguiendo protocolos sintéticos muy conocidos para el experto en la técnica, o de acuerdo con la parte experimental descrita en la patente. Otros pasos de transformación específicos que se pueden mencionar incluyen: la reducción de un grupo nitro o azido a un grupo amino; la hidrólisis de un grupo nitrilo a un grupo de ácido carboxílico; y reacciones normales de sustitución nucleofílica aromática, por ejemplo en la que un grupo yodo-, preferentemente fluoro- o bromo-fenilo, es convertido en un grupo cianofenilo, usando como reactivo una fuente de iones cianuro (por ejemplo por reacción con un compuesto que es una fuente de aniones ciano, por ejemplo cianuro de sodio, cobre (I), cinc o potasio, opcionalmente en presencia de un catalizador de paladio) (alternativamente, en este caso también se pueden usar condiciones de reacción de cianación catalizadas por paladio).

35 Otras transformaciones que se pueden mencionar incluyen: la conversión de un grupo halógeno (preferentemente yodo o bromo) en un grupo 1-alquilo (por ejemplo por reacción con un 1-alquino), esta última reacción se puede hacer en presencia de un catalizador de acoplamiento adecuado (por ejemplo, un catalizador basado en paladio y/o cobre) y una base adecuada (por ejemplo una trialkil(C₁₋₆)amina como trietilamina, tributilamina o etildisopropilamina); la introducción de grupos amino y grupos hidroxilo de acuerdo con las condiciones normales usando los reactivos conocidos para los expertos en la materia; la conversión de un grupo amino en un grupo halógeno, azido o ciano, por ejemplo mediante diazotización (por ejemplo generado *in situ* por reacción $NaNO_2$ y un ácido fuerte, tal como HCl o H_2SO_4 , a una temperatura baja como 0 °C o menos, por ejemplo aproximadamente a -5 °C), seguido por reacción con el nucleófilo adecuado, por ejemplo una fuente de los aniones relevantes, por ejemplo por reacción en presencia de un gas halógeno (por ejemplo, bromo, yodo o cloro), o un reactivo que es una fuente de aniones azido o cianuro, tal como NaN_3 o NaCN; la conversión de $-C(O)OH$ a un grupo $-NH_2$, en condiciones de reacción de Schmidt, o variantes de las mismas, por ejemplo en presencia de HN_3 (que se puede formar poniendo en contacto NaN_3 con un ácido fuerte como H_2SO_4), o, para variantes, por reacción con difenilfosforilazida ((PhO)₂P(O)N₃), en presencia de un alcohol como *ter*-butanol, que puede resultar en la formación de un intermedio de carbamato; la conversión de $-C(O)NH_2$ a $-NH_2$, por ejemplo en condiciones de reacción de transposición de Hofmann, por ejemplo en presencia de NaOBr (que se puede formar poniendo en contacto NaOH y Br_2), que puede resultar en la formación de un intermedio de carbamato; la conversión de $-C(O)N_3$ (dicho compuesto por si solo se

puede preparar partiendo de la hidrazida de acilo correspondiente en las condiciones normales de reacción de diazotización, en presencia de NaNO_2 y un ácido fuerte como H_2SO_4 o HCl) a $-\text{NH}_2$, por ejemplo en condiciones de reacción de transposición de Curtius, que puede resultar en la formación de un isocianato intermedio (o un carbamato si se trata con un alcohol); la conversión de un carbamato de alquilo en $-\text{NH}_2$ por hidrólisis, por ejemplo en presencia de agua y una base, o en condiciones ácidas, o, cuando se forma un intermedio de bencilcarbamato, en condiciones de reacción de hidrogenación (por ejemplo condiciones de reacción de hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador de metal precioso como Pd); halogenación de un anillo aromático, por ejemplo mediante una reacción de sustitución electrofílica aromática en presencia de átomos de halógeno (por ejemplo, cloro, bromo etc., o una fuente equivalente de los mismos), y si es necesario un catalizador/ácido de Lewis adecuado (por ejemplo AlCl_3 o FeCl_3).

Los compuestos de la invención que llevan un grupo funcional de carboxiéster pueden ser convertidos en una variedad de derivados de acuerdo con los procedimientos muy conocidos para convertir grupos carboxiéster en carboxamidas, carboxamidas N-sustituidas, carboxamidas N,N-disustituidas, ácidos carboxílicos, etc. Las condiciones de operación son ampliamente conocidas y pueden comprender, por ejemplo en la conversión de un grupo carboxiéster en un grupo carboxamida, la reacción con amoniaco o hidróxido de amonio en presencia de un disolvente adecuado como un alcohol inferior, dimetilformamida, o una mezcla de los mismos; preferentemente, la reacción se efectúa con hidróxido de amonio en una mezcla de metanol/dimetilformamida, a una temperatura que varía de aproximadamente $50\text{ }^\circ\text{C}$ a aproximadamente $100\text{ }^\circ\text{C}$. Condiciones de operación análogas se aplican en la preparación de carboxamidas N-sustituidas o N,N-disustituidas, en la que se usa una amina primaria o secundaria adecuada en lugar de amoniaco o hidróxido de amonio. Similarmente, los grupos carboxiéster se pueden convertir en derivados de ácido carboxílico por medio de condiciones de hidrólisis básicas o ácidas, ampliamente conocidas. Además, los derivados amino de los compuestos de la invención se pueden convertir fácilmente en los derivados correspondientes de carbamato, carboxamido o ureido.

Los compuestos de la invención se pueden aislar de sus mezclas de reacción usando las técnicas convencionales (por ejemplo recristalización).

Los expertos en la materia apreciarán que, en el procedimiento descrito anteriormente y más adelante, puede ser necesario proteger los grupos funcionales de los compuestos intermedios con grupos protectores.

La necesidad de dicha protección variará dependiendo de la naturaleza de la funcionalidad remota y las condiciones de los procedimientos de preparación (y la necesidad puede ser determinada fácilmente por el experto en la técnica). Los grupos protectores de amino adecuados incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (CBz) y 9-fluorenilmetileno carbonilo (Fmoc). La necesidad de dicha protección es determinada fácilmente por el experto en la técnica.

La protección y desprotección de los grupos funcionales puede ocurrir antes o después de una reacción en los esquemas anteriormente mencionados.

Los grupos protectores se pueden eliminar de acuerdo con las técnicas que son muy conocidas para los expertos en la materia y como se describe aquí más adelante. Por ejemplo, los compuestos/intermedios protegidos descritos en el presente documento se pueden convertir químicamente en compuestos desprotegidos usando las técnicas de desprotección estándar.

El tipo de química implicada dictará la necesidad y el tipo de grupos protectores, y también la secuencia de realización de la síntesis.

El uso de grupos protectores se describe ampliamente en "Protective Groups in Organic Synthesis", 3a. edición, T.W. Greene & P.G.M. Wutz, Wiley-Interscience (1999).

Usos médicos y farmacéuticos

Los compuestos de la invención están indicados como medicamentos. De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de la invención, como se define en el presente documento, para su uso como un medicamento.

Para evitar dudas, aunque los compuestos de la invención pueden tener actividad farmacológica como tales, pueden existir o se pueden preparar ciertos derivados farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención (por ejemplo "protegidos") que no tienen dicha actividad, pero que se pueden administrar por vía parenteral u oral y posteriormente ser metabolizados en el cuerpo para formar los compuestos de la invención. Por lo tanto, dichos compuestos (que pueden tener cierta actividad farmacológica, siempre que dicha actividad sea apreciablemente menor que los compuestos "activos" en los que son metabolizados), pueden ser descritos como "profármacos" de los compuestos de la invención.

Un "profármaco de un compuesto de la invención" es como se ha definido en el presente documento anteriormente, incluyendo compuestos que forman un compuesto de la invención, en una cantidad detectable experimentalmente, dentro de un tiempo predeterminado (por ejemplo aproximadamente 1 hora) después de su administración oral o

parenteral. Todos los profármacos de los compuestos de la invención se incluyen dentro del alcance de la invención.

Además, algunos compuestos de la invención pueden no tener ninguna actividad farmacológica o una actividad farmacológica mínima como tales, pero se pueden administrar por vía parenteral u oral y posteriormente ser metabolizados en el cuerpo para formar los compuestos de la invención que tienen actividad farmacológica. Dichos compuestos (que incluyen también compuestos que pueden tener cierta actividad farmacológica, pero esa actividad es apreciablemente menor que la de los compuestos “activos” de la invención en los que son metabolizados), también pueden ser descritos como “profármacos”.

De esta manera, los compuestos de la invención son útiles por que tienen actividad farmacológica, y/o son metabolizados en el cuerpo después de su administración oral o parenteral para formar compuestos que tienen actividad farmacológica.

Los compuestos de la invención pueden inhibir cinasas de proteína o lípido, tales como una cinasa PI3 (especialmente una PI3K de clase I) o mTOR, por ejemplo como se puede mostrar en las pruebas que se describen más adelante (por ejemplo la prueba de inhibición de PI3K α que se describe más adelante), y/o en pruebas conocidas para el experto en la técnica. De esta manera, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos en un individuo en la que se desea y/o requiere la inhibición de dichas cinasas de proteína o lípido (por ejemplo, PI3K, particularmente PI3K de clase I, y/o mTOR).

El término “inhibir” se puede referir a cualquier reducción y/o prevención mensurable de la actividad catalítica de cinasa (por ejemplo PI3K, particularmente PI3K de clase I, y/o mTOR). La reducción y/o prevención de la actividad de cinasa se puede medir comparando la actividad de cinasa en una muestra que contiene un compuesto de la invención y una muestra equivalente de cinasa (por ejemplo PI3K, particularmente PI3K de clase I, y/o mTOR) en ausencia de un compuesto de la invención, como sería evidente para los expertos en la materia. El cambio mensurable puede ser objetivo (por ejemplo mensurable por medio de alguna prueba o marcador, por ejemplo en un ensayo o prueba *in vitro* o *in vivo*, como la que se describe aquí más adelante, u otra prueba adecuada o conocida para el experto en la técnica), o subjetivo (por ejemplo el sujeto da una indicación de un efecto o siente el efecto).

Se puede encontrar que los compuestos de la invención muestran 50 % de inhibición de una cinasa de proteína o lípido (por ejemplo PI3K, tal como PI3K de clase I, y/o mTOR), a una concentración de 100 μ M o menor (por ejemplo, a una concentración menor de 50 μ M, o incluso menor de 10 μ M, por ejemplo menor de 1 μ M), cuando se prueban en un ensayo (u otra prueba), por ejemplo como se describe aquí más adelante o con otro ensayo o prueba adecuada conocida para el experto en la técnica.

Así, se espera que los compuestos de la invención sean útiles en el tratamiento de un trastorno en el que se sabe que una cinasa de proteína o lípido (por ejemplo PI3K, tal como PI3K de clase I, y/o mTOR) tiene una función, y que está caracterizado o asociado con una actividad general elevada de esta cinasa (debido por ejemplo a un aumento en la cantidad de la cinasa o un aumento de la actividad catalítica de la cinasa). Por lo tanto, se espera que los compuestos de la invención sean útiles en el tratamiento de una enfermedad/trastorno originado del crecimiento, función o comportamiento celular anormal asociado con la cinasa de proteína o lípido (por ejemplo PI3K, tal como PI3K de clase I, y/o mTOR). Dichas afecciones/trastornos incluyen cáncer, trastornos inmunes, enfermedades cardiovasculares, infecciones virales, inflamación, trastornos del metabolismo/función endocrina y trastornos neurológicos.

Los trastornos/afecciones para los que pueden ser útiles los compuestos de la invención en su tratamiento incluyen, por lo tanto, el cáncer (tal como linfoma, tumores sólidos o un cáncer como se describe aquí más adelante), enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, enfermedades alérgicas, enfermedades inflamatorias (tales como el asma, alergia y enfermedad de Chronn), inmunosupresión (tal como rechazo de trasplante y enfermedades autoinmunes), trastornos asociados comúnmente con trasplante de órganos, enfermedades relacionadas con el SIDA y otras enfermedades asociadas. Otras enfermedades asociadas que se pueden mencionar (particularmente debido a la función clave de las cinasas en la regulación de la proliferación celular), incluyen otros trastornos proliferativos de células o enfermedades benignas, tales como hiperplasia prostática benigna, adenomatosis familiar, poliposis, neurofibromatosis, psoriasis, trastornos de hueso, aterosclerosis, proliferación de células lisas vasculares asociada con aterosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, glomerulonefritis, y estenosis posquirúrgica y reestenosis. Otras enfermedades que se pueden mencionar incluyen enfermedad cardiovascular, apoplejía, diabetes, hepatomegalia, enfermedad de Alzheimer, fibrosis quística, enfermedades relacionadas con hormonas, trastornos de inmunodeficiencia, trastornos destructivos de hueso, enfermedades infecciosas, afecciones asociadas con la muerte celular, agregación plaquetaria inducida por trombina, leucemia mielógena crónica, enfermedad del hígado, afecciones inmunitarias patológicas que incluyen la activación de las linfocitos T y trastornos del SNC.

Como se indica anteriormente, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento del cáncer. Más específicamente, los compuestos de la invención, por lo tanto, pueden ser útiles en el tratamiento de una variedad de tipos de cáncer que incluyen, sin limitación: carcinoma como el cáncer de la vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón (que incluye cáncer de célula no pequeña y cáncer de célula pequeña), esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, estómago, cerviz, tiroides, próstata, piel, carcinoma de célula escamosa, cáncer de testículos, del tracto genitourinario, laringe, glioblastoma, neuroblastoma, queratoxantoma, carcinoma epidermoide, carcinoma de célula

5 grande, carcinoma de pulmón de célula no pequeña, carcinoma de pulmón de célula pequeña, adenocarcinoma de pulmón, cáncer de hueso, adenoma, adenocarcinoma, carcinoma folicular, carcinoma no diferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma de la vejiga, carcinoma del hígado y los pasajes biliares, carcinoma del riñón, trastornos mieloides, trastornos linfoides, cáncer de células pilosas, cáncer de la cavidad bucal y la faringe (oral), cáncer de labio, lengua, boca, faringe, intestino delgado, colon-recto, intestino grueso, recto, cerebro y sistema nervioso central, linfoma de Hodgkin y leucemia; tumores hematopoyéticos de linaje linfoide, incluso leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de linfocitos T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de célula pilosa, y linfoma de Burkett; tumores hematopoyéticos de linaje mioide, incluso leucemias mielógenas agudas y crónicas, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica; tumores de origen mesenquimatoso, incluso fibrosarcoma y rhabdomyosarcoma; tumores del sistema nervioso central y periférico, incluso astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas; y otros tumores que incluyen melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentoso, queratocantoma, cáncer folicular de la tiroides y sarcoma de Kaposi.

15 Además, las cinasas de proteína o lípido (por ejemplo PI3K, tal como PI3K de clase I, y/o mTOR) también pueden estar implicadas en la multiplicación de virus y parásitos. También pueden desempeñar una función principal en la patogénesis y desarrollo de trastornos neurodegenerativos. Por lo tanto, los compuestos de la invención también pueden ser útiles en el tratamiento de condiciones virales, condiciones parasitarias, y también trastornos neurodegenerativos.

20 Los compuestos de la invención están indicados en el tratamiento tanto terapéutico como profiláctico de las afecciones anteriormente mencionadas.

25 De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un procedimiento de tratamiento de una enfermedad (por ejemplo cáncer u otra enfermedad como las que se mencionan en el presente documento), en la que se desea o se requiere la inhibición de una cinasa de proteína o lípido (por ejemplo PI3K, tal como PI3K de clase I, y/o mTOR) (por ejemplo un procedimiento de tratamiento de una enfermedad/trastorno que se origina del crecimiento, función o comportamiento celular anormal asociado con las cinasas de proteína o lípido, por ejemplo PI3K, tal como PI3K de clase I, y/o mTOR), dicho procedimiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, como se ha definido en el presente documento anteriormente, a un paciente que padece o es susceptible de padecer dicha afección.

30 Los "pacientes" incluyen pacientes mamíferos (incluso humanos). Por lo tanto, el procedimiento de tratamiento expuesto anteriormente puede incluir el tratamiento del cuerpo humano o animal.

El término "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad de compuesto que confiere un efecto terapéutico sobre el paciente tratado. El efecto puede ser objetivo (por ejemplo mensurable mediante alguna prueba o marcador) o subjetivo (por ejemplo el sujeto da una indicación de un efecto o siente el efecto).

35 Los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral, intravenosa, subcutánea, bucal, rectal, dérmica, nasal, traqueal, bronquial, sublingual, o cualquier otra vía parenteral, o mediante inhalación en una forma de dosis farmacéuticamente aceptable.

40 Los compuestos de la invención se pueden administrar solos, pero preferentemente se administran por medio de formulaciones farmacéuticas conocidas que incluyen tabletas, cápsulas o elixires para administración oral, supositorios para administración rectal, soluciones o suspensiones estériles para administración parenteral o intramuscular, etc. El tipo de formulación farmacéutica se puede seleccionar considerando debidamente la vía de administración deseada y la práctica farmacéutica normal. Dichos vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser químicamente inertes para los compuestos activos y no tienen efectos secundarios nocivos ni toxicidad en las condiciones de uso.

45 Dichas formulaciones se pueden preparar de acuerdo con la práctica farmacéutica normal o aceptada. Por lo demás, la preparación de formulaciones adecuadas puede ser lograda por el experto en la técnica de forma no inventiva usando las técnicas rutinarias, o de acuerdo con la práctica farmacéutica normal o aceptada.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona así una formulación farmacéutica que incluye un compuesto de la invención, como se ha definido en el presente documento anteriormente, mezclado con un adyuvante, diluyente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable.

50 Dependiendo por ejemplo de la potencia y las características físicas del compuesto de la invención (es decir, el ingrediente activo), las formulaciones farmacéuticas que se pueden mencionar incluyen aquellas en las que el ingrediente activo está presente en por lo menos 1 % en peso (o por lo menos 10 %, por lo menos 30 %, o por lo menos 50 %). Esto es, la proporción de ingrediente activo a otros componentes de la composición farmacéutica (es decir, la adición de coadyuvante, diluyente y vehículo), es de por lo menos 1:99 en peso (o por lo menos 10:90, por lo menos 30:70, o por lo menos 50:50).

55 La cantidad de compuesto de la invención en la formulación dependerá de la gravedad de la afección y del paciente tratado, así como también los compuestos que se usan, pero puede ser determinada por el experto de manera no

inventiva.

Además, la invención proporciona un procedimiento para la preparación de una formulación farmacéutica como la que se define en el presente documento anteriormente, dicho procedimiento comprende asociar un compuesto de la invención, como el que se define aquí anteriormente, o un éster, amida, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la invención también se pueden combinar con otros agentes terapéuticos que son inhibidores de cinasas de proteína o lípido (por ejemplo PI3K, tal como PI3K de clase I, y/o mTOR), o útiles en el tratamiento de un cáncer o una enfermedad proliferativa. Los compuestos de la invención también se pueden combinar con otras terapias.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona un producto de combinación que comprende:

- (A) un compuesto de la invención como se ha definido en el presente documento anteriormente;
- (B) otro agente terapéutico que es útil en el tratamiento del cáncer o una enfermedad proliferativa,

en la que cada uno de los componentes (A) y (B) se formula mezclado con un coadyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Dichos productos de combinación proveen la administración de un compuesto de la invención en conjunto con el otro agente terapéutico, y por lo tanto se pueden presentar como formulaciones separadas, en la que por lo menos una de las formulaciones comprende un compuesto de la invención, y por lo menos una comprende el otro agente terapéutico; o se puede presentar (es decir se puede formular) como una preparación combinada (es decir, se pueden presentar como una sola formulación que incluye un compuesto de la invención y el otro agente terapéutico).

De esta manera, también se proporciona:

- (1) una formulación farmacéutica que incluye un compuesto de la invención como el que se define en el presente documento anteriormente, otro agente terapéutico que es útil en el tratamiento del cáncer o una enfermedad proliferativa, y un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable; y
- (2) un kit de partes que comprende los componentes:

(a) una formulación farmacéutica que incluye un compuesto de la invención, como el que se define aquí anteriormente, mezclado con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable; y

(b) una formulación farmacéutica que incluye otro agente terapéutico que es útil en el tratamiento del cáncer o una enfermedad proliferativa, mezclado con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable,

dichos componentes (a) y (b), se proporcionan cada uno en una forma que es adecuada para la administración de uno en conjunto con el otro.

Además, la invención provee un procedimiento para la preparación de un producto de combinación como el que se define aquí anteriormente, dicho procedimiento comprende asociar un compuesto de la invención como el que se define aquí anteriormente, o un éster, amida, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con el otro agente terapéutico que es útil en el tratamiento del cáncer o una enfermedad proliferativa, y por lo menos un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Por "asociar" se entiende que los dos componentes se adecúan para la administración de uno en conjunto con el otro.

Así, con respecto al procedimiento de preparación de un kit de partes como se ha definido en el presente documento anteriormente, "asociar" los dos componentes entre sí indica que los dos componentes de kit de partes:

- (i) pueden ser provistos como formulaciones separadas (es decir, independientemente una de otra) que subsiguientemente se juntan para usarse una en conjunto con la otra en una terapia de combinación; o
- (ii) se pueden envasar y presentar juntos como componentes separados de un "paquete de combinación" para usarse uno en conjunto con otro en la terapia de combinación.

Dependiendo del trastorno y el paciente que se va a tratar, así como también de la vía de administración, los compuestos de la invención se pueden administrar a dosis terapéuticamente eficaces variables a un paciente en necesidad del mismo. Sin embargo, en el contexto de la presente invención, la dosis administrada a un mamífero, particularmente un humano, debe ser suficiente para efectuar una respuesta terapéutica en el mamífero durante un marco de tiempo razonable. El experto en la técnica reconocerá que la selección de la dosis y composición exactas, y el régimen de suministro más adecuado también serán afectados, entre otras cosas, por las propiedades farmacológicas de la formulación, la naturaleza y severidad de la afección tratada, y la condición física y agudeza

mental del paciente, así como también de la potencia del compuesto específico, la edad, condición, peso corporal, sexo y respuesta del paciente que se va a tratar, y la etapa/gravedad de la enfermedad.

5 La administración puede ser continua o intermitente (por ejemplo por inyección de bolo). La dosis también puede ser determinada por los tiempos y frecuencia de administración. En el caso de administración oral o parenteral, la dosis puede variar de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1000 mg por día de un compuesto de la invención.

En cualquier caso, el médico u otro experto será capaz de determinar de manera rutinaria la dosis real que será más adecuada para un paciente individual. Las dosis anteriormente mencionadas son ejemplares del caso promedio; desde luego, puede haber casos individuales en la que se ameriten escalas de dosis más altas o más bajas, que están dentro del alcance de esta invención.

10 Los compuestos de la invención pueden tener la ventaja de que son inhibidores eficaces de cinasas de proteína o lípido (por ejemplo PI3K, tal como PI3K de clase I, y/o mTOR).

15 Los compuestos de la invención también pueden tener la ventaja de que son más eficaces, menos tóxicos, de acción más prolongada, más potentes, producir menos efectos secundarios, ser absorbidos más fácilmente, o tener un mejor perfil farmacocinético (por ejemplo mayor biodisponibilidad oral o menor eliminación), que los compuestos conocidos de la técnica anterior, o pueden tener otras propiedades farmacológicas, físicas o químicas útiles, ya sea para usarse en las indicaciones anteriormente indicadas o en otras.

Ejemplos/Pruebas biológicas

20 La determinación de la actividad de PI3 cinasa de los compuestos de la invención es posible mediante varios procedimientos de detección directa e indirecta. Algunos compuestos ejemplares descritos en el presente documento se prepararon y se caracterizaron y se probó su actividad de unión de PI3K y su actividad *in vitro* contra células de tumor. La escala de actividad de unión de PI3K fue de menos de 1 nM a aproximadamente 10 μ M (es decir, algunos compuestos de los ejemplos/invención tienen valores de CI_{50} de la actividad de unión de PI3K menores de 10 nM). Los compuestos de los ejemplos/invención tienen valores de CI_{50} de actividad basados en células de tumor menores de 100 nM (véase la tabla 4 más adelante).

25 Prueba de actividad de PI3K

La actividad de cinasa se mide usando el ensayo comercial ADP HunterTM Plus, disponible de DiscoveRx (#33-016), que es un ensayo homogéneo para medir la acumulación de ADP, un producto universal de la actividad de cinasa. La enzima, PI3K (p110 α /p85 α , Cerna Biosciences (#07CBS-0402a)). La prueba se hizo siguiendo las recomendaciones del fabricante con ligeras modificaciones: Principalmente el tampón de cinasa se reemplazó con 30 50 mM de HEPES, pH 7,5, 3 mM de MgCl₂, 100 mM de NaCl, 1 mM de EGTA, 0,04 % de CHAPS, 2 mM de TCEP y 0.01 mg/ml de BGG. La PI3K se ensayó en un experimento de titulación para determinar la concentración óptima de proteína para la prueba de inhibición. Para calcular la CI_{50} de los ETP-compuestos se agregaron diluciones seriadas 1:5 de los compuestos a la enzima a una concentración fija (2.5 μ g/ml). La enzima se incubó previamente con el inhibidor y 30 μ M de substrato PIP₂ (P9763 Sigma) durante 5 minutos, y después se añadió ATP a una 35 concentración final de 50 μ M. La reacción se efectuó durante 1 hora a 25 °C. Se añadieron secuencialmente el reactivo A y el reactivo B a los pocillos y las placas se incubaron 30 minutos a 37 °C. Las cuentas de fluorescencia se leyeron en un instrumento Victor (Perkin Elmer) con los parámetros recomendados (544 y 580 nm como longitudes de onda de excitación y emisión, respectivamente). Los valores se normalizaron contra la actividad de control incluida para cada enzima (es decir, 100 % de actividad de PI3 cinasa, sin compuesto). Estos valores se 40 representaron frente a la concentración de inhibidor y se ajustaron a una curva sigmoide de dosis-respuesta usando el programa informático Graphad.

Modo de acción celular

45 **Cultivo celular:** Las líneas celulares se obtuvieron de la American Type Culture Collection (ATCC). Se cultivaron U2OS (osteosarcoma humano) en medio de Eagle modificado de Dulbecco (DMEM). Se desarrollaron PC3 (carcinoma de próstata humano), MCF7 (carcinoma de mama humano), HCT116 (carcinoma de colon humano), 768-0 (neuroblastoma humano), U251 (glioblastoma humano), en RPMI. Todos los medios se suplementaron con 10 % de suero bovino fetal (FBS) (Sigma) y antibióticos-antimicóticos. Las células se mantuvieron en una incubadora humidificada a 37 °C con 5 % de CO₂ y se pasaron cuando estaban confluentes usando tripsina/EDTA.

50 **Prueba de U2foxRELOC y U2nesRELOC:** Las pruebas U2nesRELOC y U2foxRELOC se han descrito previamente (1, 2). Brevemente, las células se sembraron a una densidad de 1.0×10^5 células/ml en microplacas de fondo transparente de pared negra de 96 pocillos (BD Biosciences). Después de la incubación a 37 °C con 5 % de CO₂ durante 12 horas, se transfirieron 2 μ l de cada compuesto de prueba de las placas madre a las placas de prueba. Las células se incubaron en presencia de los compuestos durante 1 hora. Después, las células se fijaron y el núcleo se marcó con DAPI (Invitrogen). Finalmente las placas se lavaron dos veces con PBS 1X y se guardaron a 4 °C 55 antes del análisis. Los compuestos de la invención tienen una escala de actividad de potencia celular *in vitro* de aproximadamente 1 nM a aproximadamente 10 μ M.

Adquisición y procesamiento de imagen: Las placas de prueba se leyeron en el BD Pathway™ 855 Bioimager, equipado con un filtro de excitación de EGFP 488/10 nm, un filtro de excitación DAPI 380/10 nm, un filtro de emisión EGFP 515LP nm, y un filtro de emisión DAPI 435LP nm. Las imágenes se adquirieron en los canales de DAPI y GFP de cada pocillo usando el objetivo 10x seco. Las placas se expusieron 0.066 ms (Gain 31) para adquirir las imágenes de DAPI y 0.55 ms (Gain 30) para las imágenes de GFP.

Análisis de datos: El BD Pathway Bioimager produce sus datos en archivos normales de texto. Los datos se importaron al software de análisis de datos BD Image Data Explorer. Las relaciones de intensidad de fluorescencia nuclear/citoplásmica (Nuc/Cyt) se determinaron dividiendo la intensidad de fluorescencia del núcleo entre la citoplásmica. Se usó una relación de umbral mayor de 1.8 para definir la acumulación nuclear de señal fluorescente para cada célula. Basándose en este procedimiento, se calculó que el porcentaje de células por pocillo que presentan translocalización nuclear o inhibición de la exportación nuclear. Los compuestos que indujeron una acumulación nuclear de la señal fluorescente mayor de 60 % de la obtenida de los pocillos tratados con LMB 4 nM, se consideraron como aciertos. Para calcular la calidad de la prueba HCS, se calculó el factor Z' por medio de la ecuación: $Z' = 1 - [(3 \times \text{desviación estándar de controles positivos}) + (3 \times \text{desviación estándar de controles negativos}) / (\text{media de controles positivos}) - (\text{media de controles negativos})]$.

Señalización de PI3K

Inhibición de la fosforilación AKT. Análisis de Western Blot: Células subconfluentes se incubaron bajo diferentes condiciones y se lavaron dos veces con TBS antes de la lisis. Se añadió tampón de lisis que contenía 50 mM de Tris HCl, 150 mM de NaCl, 1 % de NP-40, 2 mM de Na_3VO_4 , 100 mM de NaF, 20 mM de $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$, y coctel inhibidor de proteasa (Roche Molecular Biochemicals). Las proteínas se resolvieron sobre SDS 10 %-PAGE y se transfirieron a una membrana de nitrocelulosa (Schleicher & Schuell, Dassel, Alemania). Las membranas se incubaron durante la noche a 4 °C con anticuerpos específicos para Akt, fosfo-Ser-473-Akt (Cell Signaling Technology) y α -tubulina (Sigma), se lavaron y después se incubaron con anticuerpos secundarios de IgG anti-ratón conjugado con IRDye800 y anti-conejo de cabra Alexa Fluor 680. Las bandas se visualizaron usando un sistema de imagen infrarroja Odyssey (Li-Cor Biosciences). Los compuestos de la invención tienen una escala de actividad de potencia celular *in vitro* de aproximadamente 1 nM a aproximadamente 10 μM .

Evaluación de la citotoxicidad

Los compuestos se probaron en bandejas de 96 pocillos. Las células en crecimiento en el matraz se cosecharon justo antes de que se hicieran confluentes, se contaron usando un hemocitómetro y se diluyeron con medio, ajustando la concentración al número requerido de células por 0.2 ml (volumen para cada pocillo). Después, las células se sembraron en bandejas de 96 pocillos a una densidad de entre 1000 y 4000 células/pocillo, dependiendo del tamaño de la célula. Las células se dejaron y se desarrollaron durante 24 horas antes de agregar los fármacos. Los fármacos se pesaron y se diluyeron con DMSO para obtener una solución a una concentración de 10 mM. De aquí se preparó una "placa madre" con diluciones seriadas a 200X la concentración final en el cultivo. La concentración final de DMSO en el medio de cultivo de tejido no debe ser mayor de 0.5 %. El volumen adecuado de la solución de compuesto (usualmente 2 microlitros) se añadió automáticamente (Beckman FX 96 tip) al medio para llevarlo a la concentración final de cada fármaco. El medio se retiró de las células y se reemplazó con 0.2 ml de medio dosificado con fármaco. Cada concentración se probó por triplicado. Se dejaron dos series de pocillos de control en cada placa, conteniendo ya sea medio sin fármaco o medio con la misma concentración de DMSO. Se obtuvo una tercera serie de control con las células no tratadas justo antes de agregar los fármacos (control de siembra, número de células al empezar el cultivo). Las células se expusieron a los fármacos durante 72 horas y después se procesaron para la lectura colorimétrica de MTT. Los compuestos de la invención tienen una escala de actividad de potencia en célula *in vitro* de aproximadamente 1 nM a aproximadamente 10 μM .

Ensayo de mTOR

El blanco de rapamicina en mamíferos (mTOR) se analizó monitoreando la fosforilación de GFP-4EBP usando un formato de transferencia homogénea de energía resonante de fluorescencia resuelta en tiempo y reactivos de prueba de Invitrogen. En presencia de 10 μM de ATP, 50 mM de Hepes (pH 7.5), 0.01 % (v/v) de Polysorbate 20, 10 mM de MnCl_2 , 1 mM de EGTA, y 2.5 mM DTT, se midió la fosforilación mediada por mTOR de 200 nM de GFP-4E-BP1, en condiciones de velocidad inicial. Después de incubación a temperatura ambiente durante 60 min, la reacción se terminó agregando 10 mM de EDTA, y la GFP-4E-BP1 fosforilada se detectó con 2 nM de anticuerpo Tb-anti-p4E-BP1 antes de leer en un lector de fluorescencia Wallac 1420 de Perkin-Elmer (exc. 340; em. 490/520).

Los nombres de los compuestos dados en el presente documento normalmente se generaron usando ChemDraw.

La invención se ilustra por medio de los siguientes ejemplos, en los que se pueden usar las siguientes abreviaturas (o símbolos químicos):

"dba" dibencilidenacetona; "DCM" diclorometano; "MeOH" metanol; "EtOH" etanol; "THF" tetrahidrofurano; "DMF" dimetilformamida; " CHCl_3 " cloroformo; "DME" dimetoxietano; " Et_2O " dietiléter; "Hex" hexano; "EtOAc" acetato de etilo; " $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ " tetrakis(trifenilfosfina)paladio; "KOAc" acetato de potasio; "DIPEA" diisopropiletilamina; " $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ " tetrakis(trifenilfosfina)paladio; " $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ " cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno-paladio (II),

diclorometano; "min" minutos; y "h" horas.

Ejemplos y parte experimental

5 Los compuestos intermedios de la tabla 1 se prepararon de acuerdo con los procedimientos A-1, A-2 y A-3 que se describen más adelante. Los compuestos intermedios de la tabla 2 se prepararon de acuerdo con los procedimientos A-4 a A-28 que se describen más adelante. Los ejemplos finales de los compuestos de la invención se prepararon de acuerdo con los procedimientos B-1 a B-26 (y A-13) que se describen más adelante. Los procedimientos de los procedimientos A y B se describen en mayor detalle en la parte experimental que se da más adelante. Si no se describe específicamente un procedimiento experimental, la síntesis se realizó de acuerdo con los procedimientos descritos en el presente documento, opcionalmente haciendo referencia a los procedimientos conocidos para el experto. Un procedimiento para preparar un compuesto final puede o no ir acompañado por los datos de caracterización para ese compuesto final.

Tabla 1 - Intermedios de pirazina

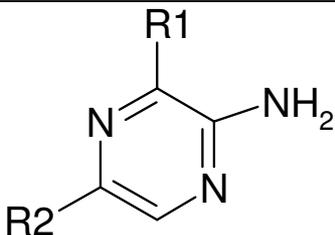
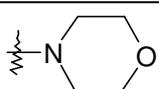
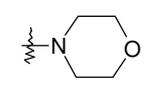
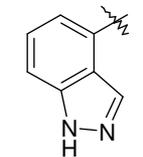
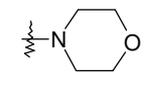
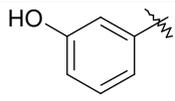
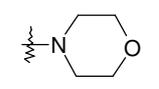
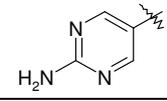
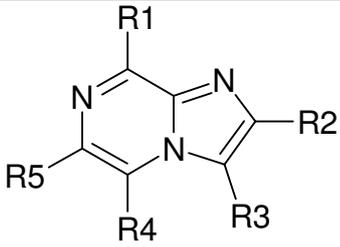
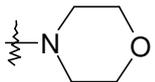
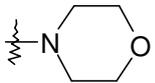
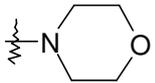
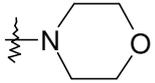
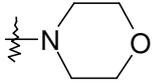
			
No.	Pro. exp.	-R1	-R2
I-01	A-1	-Br	-Br
I-02	A-2		-Br
I-03	A-3		
I-04	A-3		
I-53	A1	-Cl	-I
I-54	A3		

Tabla 2-intermedios

						
Nº.	Pro. exp.	-R1	-R2	-R3	-R4	-R5
I-05	A4	-Br	-Me	-H	-H	-Br
I-06	A5	-Br	-Me	-Br	-H	-Br
I-07	A4	-Br	-CO ₂ Et	-H	-H	-Br
I-08	A4	-Br	-CF ₃	-H	-H	-Br
I-09	A6	-Br	-CO ₂ Et	-Br	-H	-Br
I-10	A7		-Me	-H	-H	-Br
I-11	A7		-Me	-Br	-H	-Br
I-12	A7		-CO ₂ Et	-H	-H	-Br
I-13	A8		-CHO	-H	-H	-Br
I-14	A9		-CH ₂ OH	-H	-H	-Br

(continuación)

5							
	Nº.	Pro. exp.	-R1	-R2	-R3	-R4	-R5
10	I-15	A7			-H	-H	-Br
15	I-16	A10			-H	-H	-Br
	I-17	A11			-H	-H	-Br
20	I-18	A10			-H	-H	-Br
	I-19	A10			-H	-H	-Br
	I-20	A10			-H	-H	-Br
	I-21	A10			-H	-H	-Br
	I-22	A10			-H	-H	-Br

(continuación)

5							
	Nº.	Pro. exp.	-R1	-R2	-R3	-R4	-R5
10	I-23	A12			-H	-H	-Br
	I-24	A12			-H	-H	-Br
15	I-25	A12			-H	-H	-Br
	I-26	A7		-CF ₃	-H	-H	-Br
20	I-27	A14		-Me		-H	-Cl
	I-28	A4		-Me	-CO ₂ Et	-H	-Cl
	I-29	A13		-Me	-CO ₂ H	-H	-Cl
	I-30	A15		-CONH ₂	-H	-H	-Br

(continuación)

5							
	Nº.	Pro. exp.	-R1	-R2	-R3	-R4	-R5
10	I-35	A4			-H	-H	-Cl
	I-36	A7		-CO ₂ Et	-H	-H	-Br
15	I-37	A16		-CO ₂ Et	-H	-H	
	I-38	A16		-CO ₂ Et	-H	-H	
20	I-39	A18			-H	-CHO	-Cl
	I-40	A9			-H	-CH ₂ OH	-Cl
	I-43	A4	-Cl	-Me	-H	-H	-I
	I-44	A16	-Cl	-Me	-H	-H	

(continuación)

5							
	Nº.	Pro. exp.	-R1	-R2	-R3	-R4	-R5
10	I-45	A4		-H	-H	-H	-Br
	I-46	A4	-Cl	-CO ₂ Et	-H	-H	-I
	I-47	A6	-Cl	-CO ₂ Et	-Br	-H	-I
15	I-48	A7		-CO ₂ Et	-Br	-H	-I
	I-49	A9		-CH ₂ OH	-Br	-H	-I
20	I-50	A20		-CHO	-Br	-H	-I
	I-51	A10			-Br	-H	-I
	I-55	A4			-H	-H	-Br
	I-56	A4		-CO ₂ Et	-Me	-H	-Br

(continuación)

5							
	Nº.	Pro. exp.	-R1	-R2	-R3	-R4	-R5
10	I-57	A4		-CH ₂ Cl	-H	-H	-Br
15	I-58	A21			-H	-H	-Br
	I-59	A21			-H	-H	-Br
20	I-59A	A21			-H	-H	-Br
	I-60	A22			-H	-H	-Br
	I-61	A23			-H	-H	-Br
	I-62	A24			-H	-H	-Br

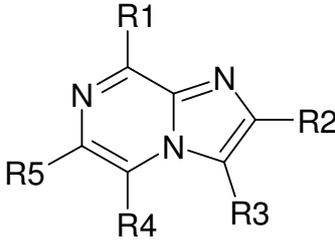
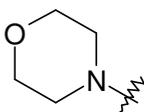
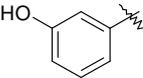
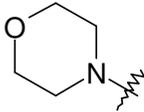
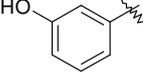
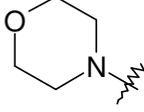
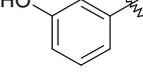
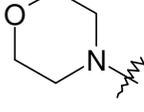
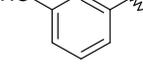
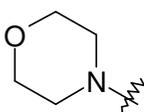
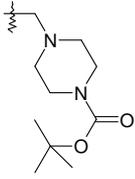
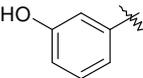
(continuación)

5							
	Nº.	Pro. exp.	-R1	-R2	-R3	-R4	-R5
10	I-63	A25			-H	-H	-Br
15	I-64	A26			-H	-H	-Br
20	I-65	A10			-H	-H	-Br
	I-66	A10			-H	-H	-Br
	I-67	A11			-H	-H	-Br

(continuación)

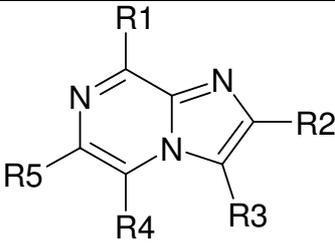
5							
	Nº.	Pro. exp.	-R1	-R2	-R3	-R4	-R5
10	I-68	A27			-H	-H	-Br
15	I-69	A3		-H	-Me	-H	
	I-70	A28		-H	-Me	-H	-Br

Tabla 3-Productos finales preparados de acuerdo con los procedimientos descritos en el presente documento

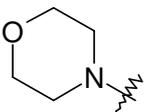
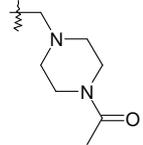
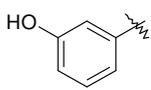
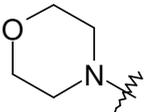
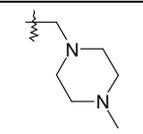
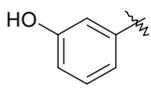
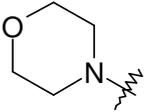
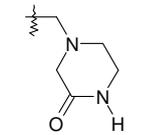
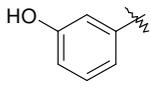
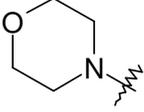
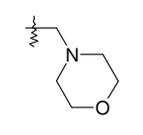
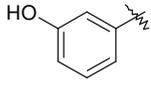
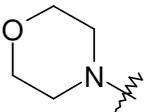
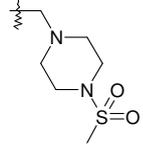
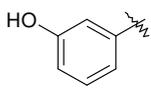
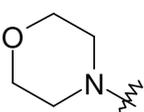
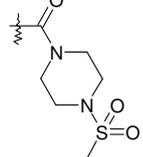
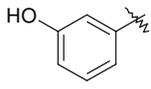
						
Nº.	Exp.	-R1	-R2	-R3	-R4	-R5
2-01	B1		-CO ₂ Et	-H	-H	
2-02	B1		-CO ₂ H	-H	-H	
2-03	B1		-CHO	-H	-H	
2-04	B1		-CH ₂ OH	-H	-H	
2-05	B1			-H	-H	

(continuación)

5



10

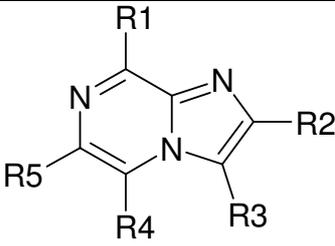
Nº.	Exp.	-R1	-R2	-R3	-R4	-R5
2-06	B1			-H	-H	
2-07	B1			-H	-H	
2-08	B1			-H	-H	
2-09	B1			-H	-H	
2-10	B1			-H	-H	
2-11	B1			-H	-H	

15

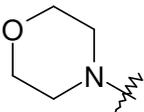
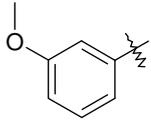
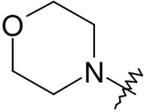
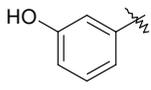
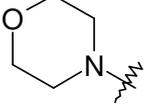
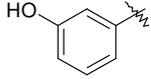
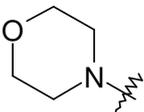
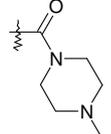
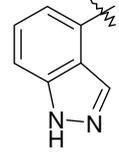
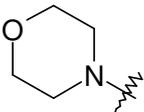
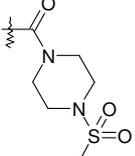
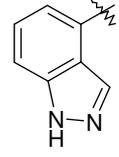
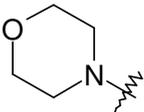
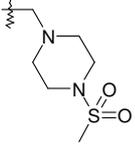
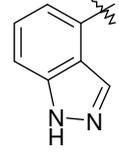
20

(continuación)

5



10

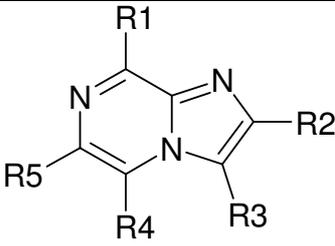
Nº.	Exp.	-R1	-R2	-R3	-R4	-R5
2-12	B4		-Me	-I	-H	
2-13	B1		-CF ₃	-H	-H	
2-14	B1			-H	-H	
2-15	B1			-H	-H	
2-16	B1			-H	-H	
2-17	B1			-H	-H	

15

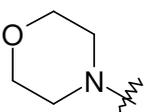
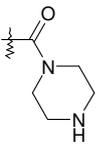
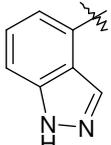
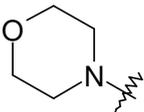
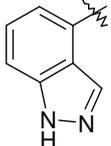
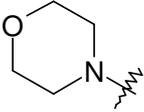
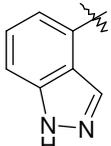
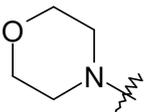
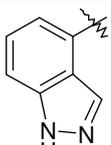
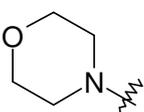
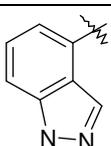
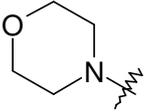
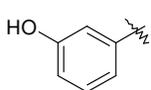
20

(continuación)

5



10

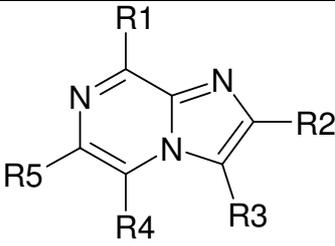
Nº.	Exp.	-R1	-R2	-R3	-R4	-R5
2-18	B1			-H	-H	
2-19	B1			-H	-H	
2-20	B1		-CF ₃	-H	-H	
2-21	B2		-CONH ₂	-H	-H	
2-22	B3		-CN	-H	-H	
2-23	B1		-Me	-H	-H	

15

20

(continuación)

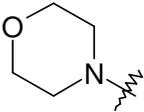
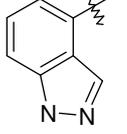
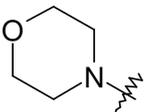
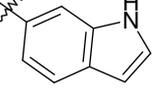
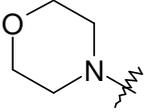
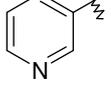
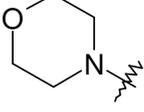
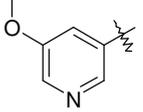
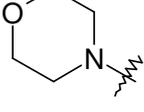
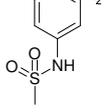
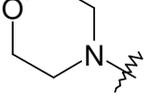
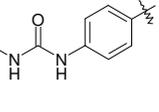
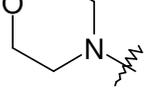
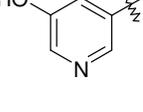
5



10

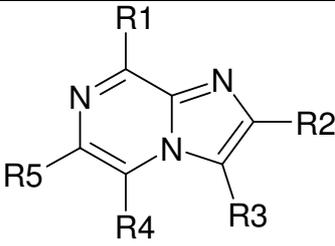
15

20

Nº.	Exp.	-R1	-R2	-R3	-R4	-R5
2-24	B1		-Me	-H	-H	
2-25	B1		-Me	-H	-H	
2-26	B1		-Me	-H	-H	
2-27	B1		-Me	-H	-H	
2-28	B1		-Me	-H	-H	
2-29	B1		-Me	-H	-H	
2-30	B11		-Me	-H	-H	

(continuación)

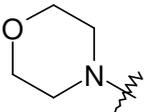
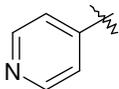
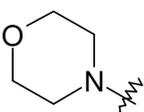
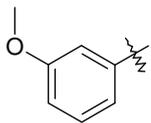
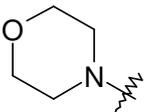
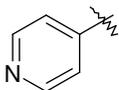
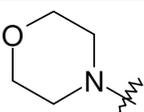
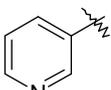
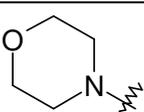
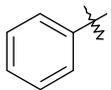
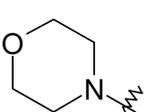
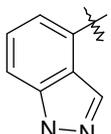
5



10

15

20

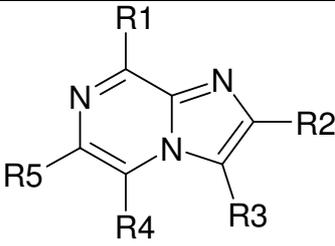
Nº.	Exp.	-R1	-R2	-R3	-R4	-R5
2-31	B1		-Me	-H	-H	
2-32	B1		-Me	-H	-H	
2-33	B4		-Me	-H	-Cl	
2-34	B4		-Me	-H	-Cl	
2-35	B2		-CONH ₂	-H	-H	
2-36	B14		-Me	-H	-CN	

(continuación)

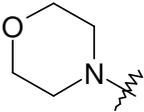
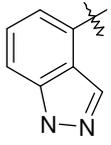
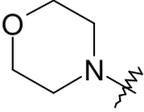
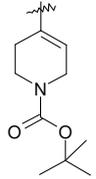
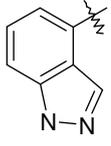
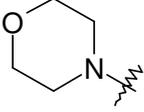
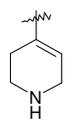
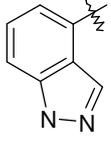
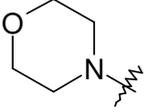
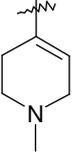
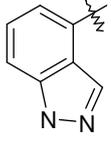
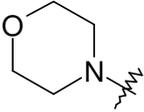
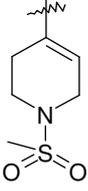
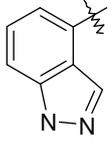
5							
	Nº.	Exp.	-R1	-R2	-R3	-R4	-R5
10	2-37	B5		-H		-H	
15	2-38	B5		-H		-H	
20	2-39	B5		-H		-H	
	2-40	B5		-H		-H	
	2-41	B5		-H		-H	

(continuación)

5



10

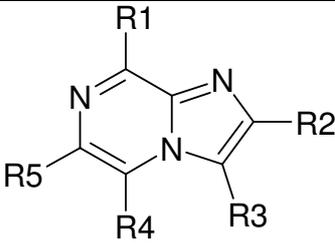
Nº.	Exp.	-R1	-R2	-R3	-R4	-R5
2-42	B1		-Me	-Br	-H	
2-43	B6		-Me		-H	
2-44	B7		-Me		-H	
2-45	B8		-Me		-H	
2-46	B9		-Me		-H	

15

20

(continuación)

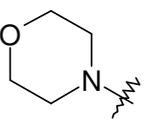
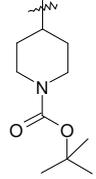
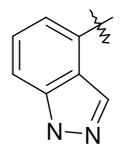
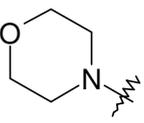
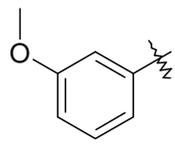
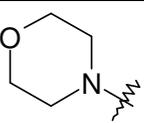
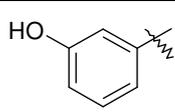
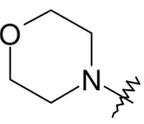
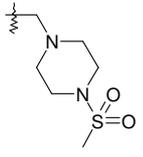
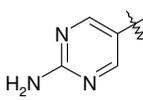
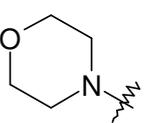
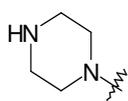
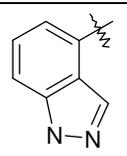
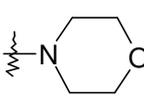
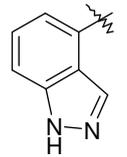
5



10

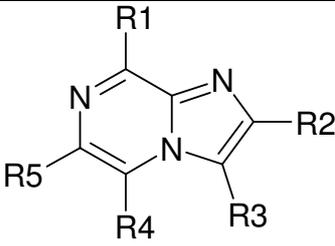
15

20

Nº.	Exp.	-R1	-R2	-R3	-R4	-R5
2-47	B10		-Me		-H	
2-48	B4		-Me	-H	-Cl	
2-49	B11		-Me	-H	-Cl	
2-50	B1			-H	-H	
2-51	B5		-H		-H	
2-52	B13		-CO ₂ Et	-H	-H	

(continuación)

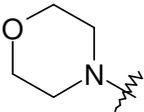
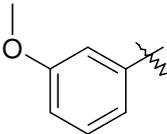
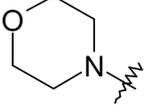
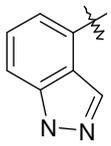
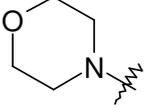
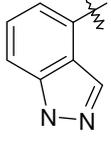
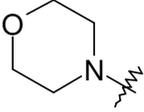
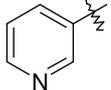
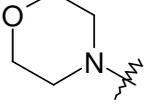
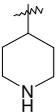
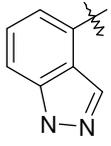
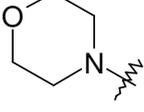
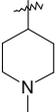
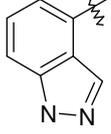
5



10

15

20

Nº.	Exp.	-R1	-R2	-R3	-R4	-R5
2-53	B4		-Me	-H	-I	
2-54	B4		-Me	-H	-Cl	
2-55	B4		-Me	-H	-Br	
2-56	B4		-Me	-H	-I	
2-57	B12		-Me		-H	
2-58	B8		-Me		-H	

(continuación)

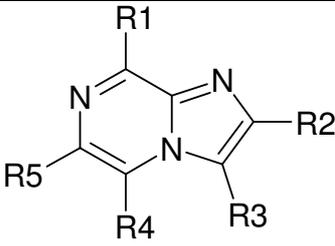
5							
	Nº.	Exp.	-R1	-R2	-R3	-R4	-R5
10	2-59	B9		-Me		-H	
15	2-60	B4			-H	-Cl	
20	2-61	B1			-H	-H	
	2-62	B14		-Me	-CN	-H	
	2-63	B1		-Me		-H	

(continuación)

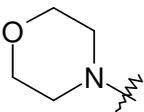
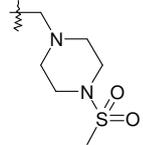
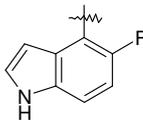
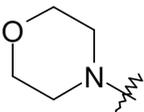
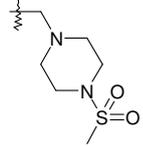
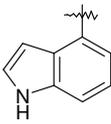
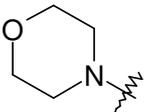
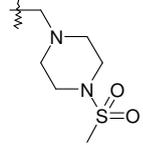
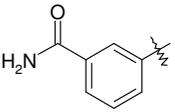
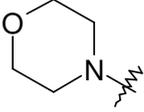
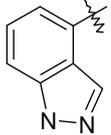
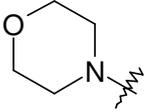
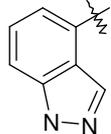
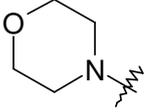
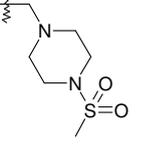
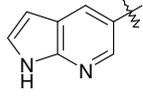
5							
	Nº.	Exp.	-R1	-R2	-R3	-R4	-R5
10	2-64	B12		-Me		-H	
15	2-65	B1			-H	-H	
20	2-66	B1			-H	-H	
	2-67	B1			-H	-H	
	2-68	B1			-H	-H	
	2-69	B1			-H	-H	

(continuación)

5



10

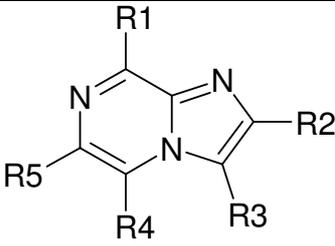
Nº.	Exp.	-R1	-R2	-R3	-R4	-R5
2-70	B1			-H	-H	
2-71	B1			-H	-H	
2-72	B1			-H	-H	
2-73	B4		-Me	-H	-I	
2-74	B2		-CONH ₂	-H	-H	
2-75	B1			-H	-H	

15

20

(continuación)

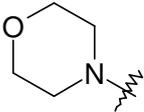
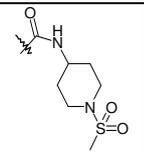
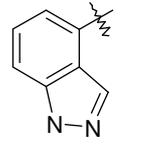
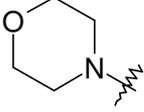
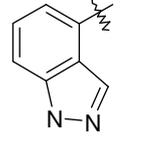
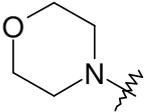
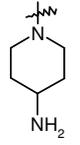
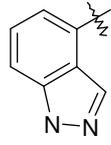
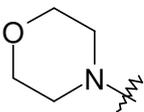
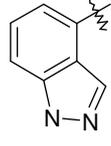
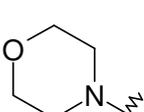
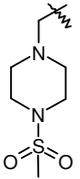
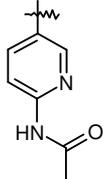
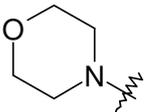
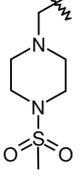
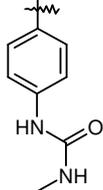
5



10

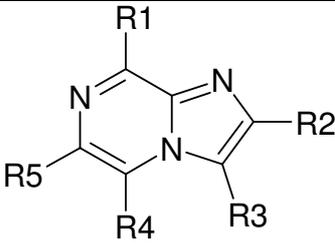
15

20

Nº.	Exp.	-R1	-R2	-R3	-R4	-R5
2-76	B9		-Me		-H	
2-77	B12		-Me	- CONH ₂	-H	
2-78	B5		-H		-H	
2-79	B15		-CONHMe	-H	-H	
2-81	B1			-H	-H	
2-82	B1			-H	-H	

(continuación)

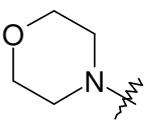
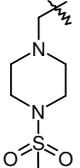
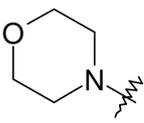
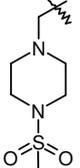
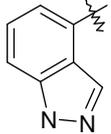
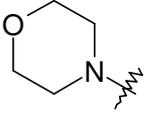
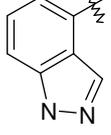
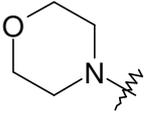
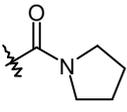
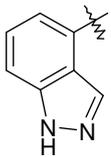
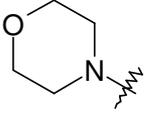
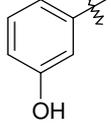
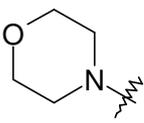
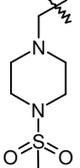
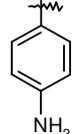
5



10

15

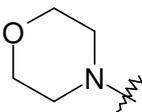
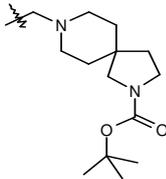
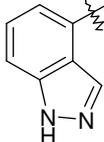
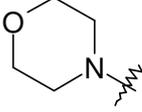
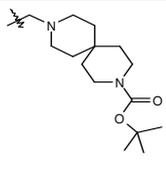
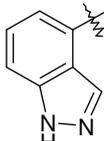
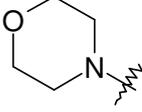
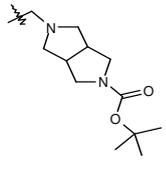
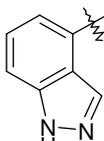
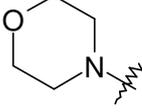
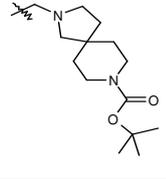
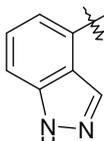
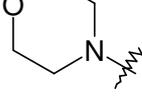
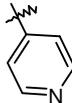
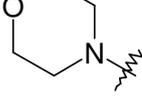
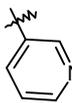
20

Nº.	Exp.	-R1	-R2	-R3	-R4	-R5
2-83	B1			-H	-H	
2-84	B14			-H	-CN	
2-86	B15		-CONMe2	-H	-H	
2-87	B16			-H	-H	
2-88	B11		-Me	-CN	-H	
2-89	B1			-H	-H	

(continuación)

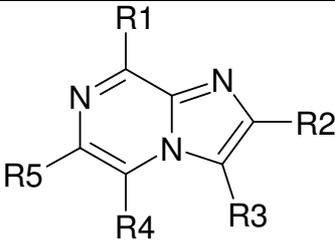
5							
	Nº.	Exp.	-R1	-R2	-R3	-R4	-R5
10	2-90	B1			-H	-H	
15	2-91	B13		-CONH2	-H	-H	
	2-92	B13		-CONH2	-H	-H	
20	2-93	B13		-CONH2	-H	-H	
	2-94	B13		-CONH2	-H	-H	
	2-95	B13		-CONH2	-H	-H	
	2-96	B4		-CONH2	-H	-Cl	

(continuación)

Nº.	Exp.	-R1	-R2	-R3	-R4	-R5
2-97	B17			-H	-H	
2-98	B17			-H	-H	
2-99	B17			-H	-H	
2-100	B17			-H	-H	
2-101	B4		-CONH2	-H	-Cl	
2-102	B4		-CONH2	-H	-Cl	

(continuación)

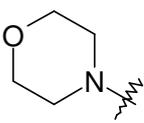
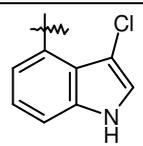
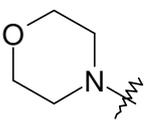
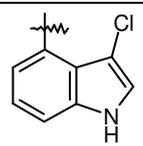
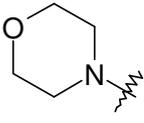
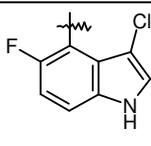
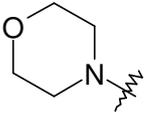
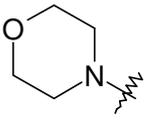
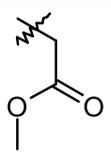
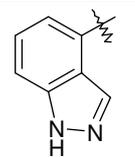
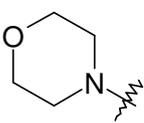
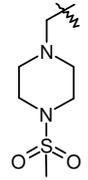
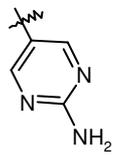
5



10

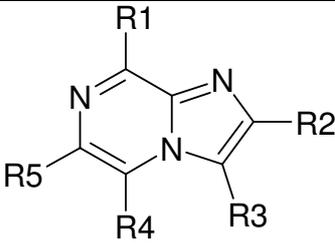
15

20

Nº.	Exp.	-R1	-R2	-R3	-R4	-R5
2-103	B4		-CONH2	-H	-H	
2-104	B4		-CONH2	-H	-Cl	
2-105	B4		-CONH2	-H	-H	
2-106	B4		-CONH2	-H	-Cl	
2-107	B13			-H	-H	
2-108	B4			-H	-Cl	

(continuación)

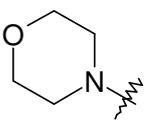
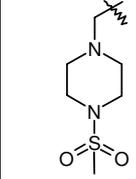
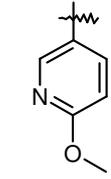
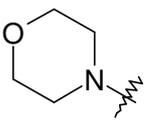
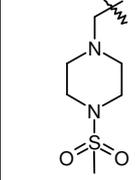
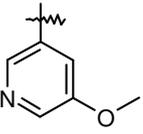
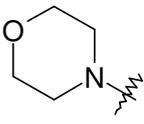
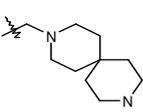
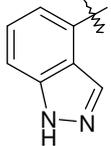
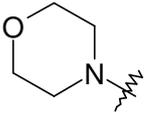
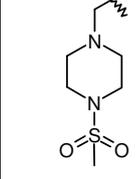
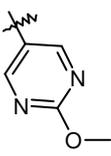
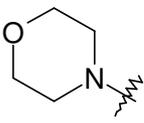
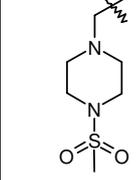
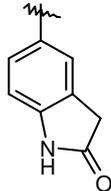
5



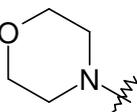
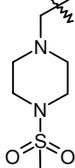
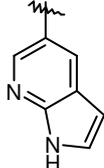
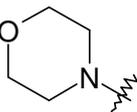
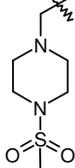
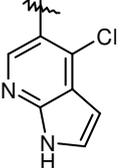
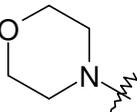
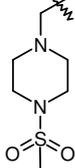
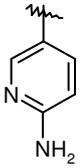
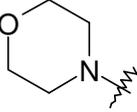
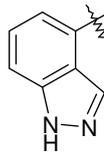
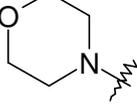
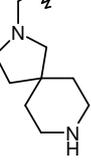
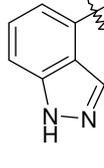
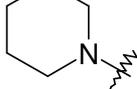
10

15

20

Nº.	Exp.	-R1	-R2	-R3	-R4	-R5
2-109	B4			-H	-Cl	
2-110	B4			-H	-Cl	
2-111	B7			-H	-H	
2-112	B4			-H	-Cl	
2-113	B4			-H	-Cl	

(continuación)

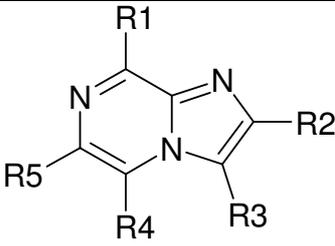
Nº.	Exp.	-R1	-R2	-R3	-R4	-R5
2-114	B4			-H	-Cl	
2-115	B4			-H	-Cl	
2-116	B4			-H	-Cl	
2-117	B7			-H	-H	
2-118	B7			-H	-H	
2-119	B2		-CONH2	-H	-H	

(continuación)

5							
	Nº.	Exp.	-R1	-R2	-R3	-R4	-R5
10	2-120	B2		-CONH2	-H	-H	
15	2-121	B4			-H	-Cl	
20	2-122	B4			-H	-H	
	2-123	B4			-H	-Cl	
	2-124	B4			-H	-Cl	

(continuación)

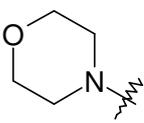
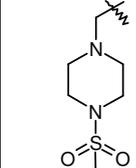
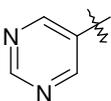
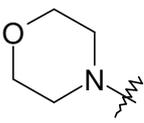
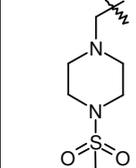
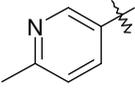
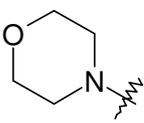
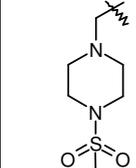
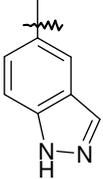
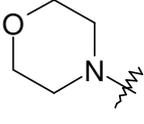
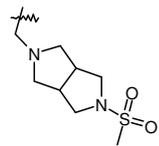
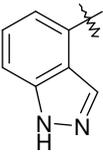
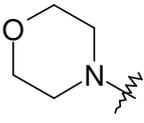
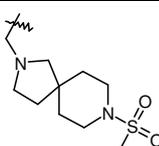
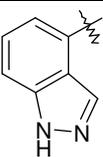
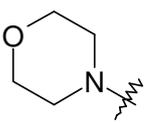
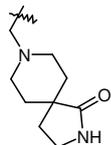
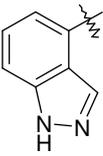
5



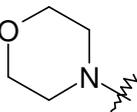
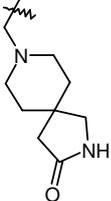
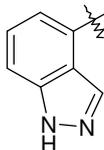
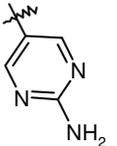
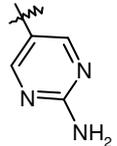
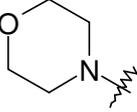
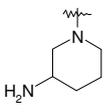
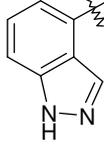
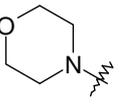
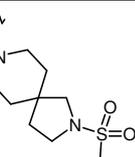
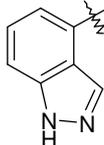
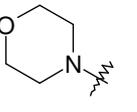
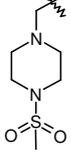
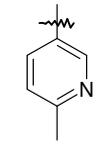
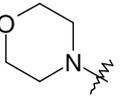
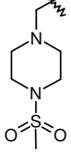
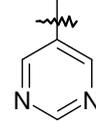
10

15

20

Nº.	Exp.	-R1	-R2	-R3	-R4	-R5
2-125	B1			-H	-H	
2-126	B1			-H	-H	
2-127	B1			-H	-H	
2-128	B17			-H	-H	
2-129	B17			-H	-H	
2-130	B17			-H	-H	

(continuación)

Nº.	Exp.	-R1	-R2	-R3	-R4	-R5
2-131	B17			-H	-H	
2-132	B1		-Me	-H	-H	
2-133	B5		-H		-H	
2-134	B17			-H	-H	
2-135	B4			-H	-Cl	
2-136	B4			-H	-Cl	

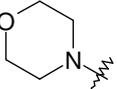
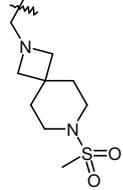
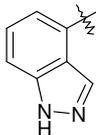
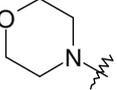
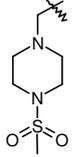
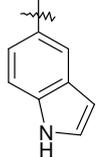
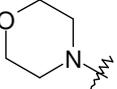
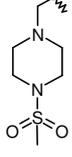
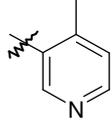
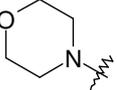
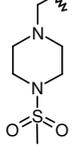
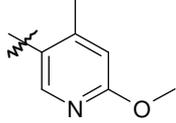
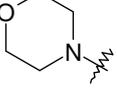
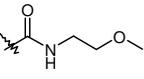
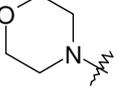
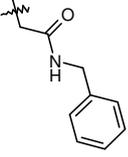
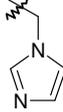
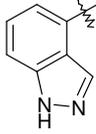
(continuación)

5							
	Nº.	Exp.	-R1	-R2	-R3	-R4	-R5
10	2-137	B1		$-\text{CO}_2\text{Et}$	$-\text{H}$	$-\text{H}$	
15	2-138	B1		$-\text{CO}_2\text{Et}$	$-\text{H}$	$-\text{H}$	
20	2-139	B16			$-\text{H}$	$-\text{H}$	
	2-140	B16			$-\text{H}$	$-\text{H}$	
	2-141	B16			$-\text{H}$	$-\text{H}$	
	2-142	B16			$-\text{H}$	$-\text{H}$	
	2-143	B7		$-\text{Me}$		$-\text{H}$	

(continuación)

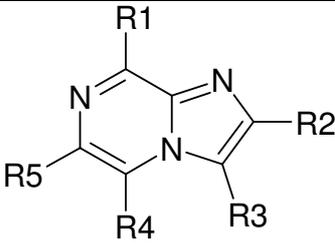
5							
	Nº.	Exp.	-R1	-R2	-R3	-R4	-R5
10	2-144	B16			-H	-CH ₂ OH	
15	2-145	B17			-H	-H	
	2-146	B16			-H	-H	
20	2-147	B16			-H	-H	
	2-148	B16			-H	-H	
	2-149	B17			-H	-H	

(continuación)

Nº.	Exp.	-R1	-R2	-R3	-R4	-R5
2-150	B17			-H	-H	
2-151	B4			-H	-Cl	
2-152	B1			-H	-H	
2-153	B1			-H	-H	
2-154	B16			-H	-H	
2-155	B18			-H		

(continuación)

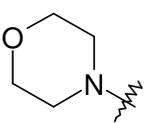
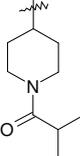
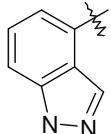
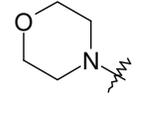
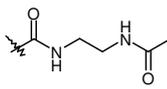
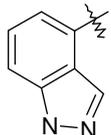
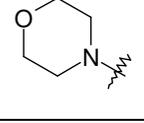
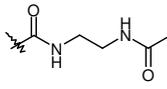
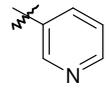
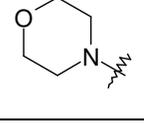
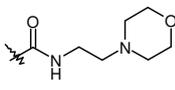
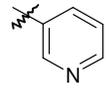
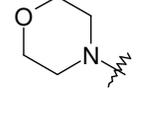
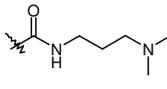
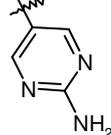
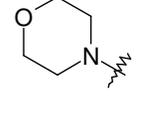
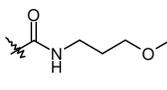
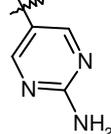
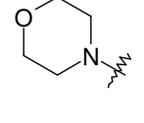
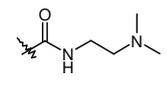
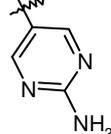
5



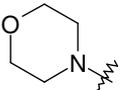
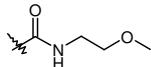
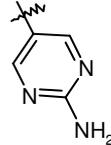
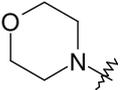
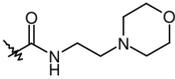
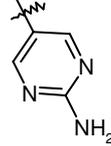
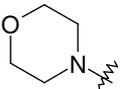
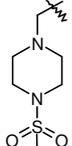
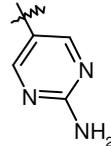
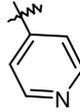
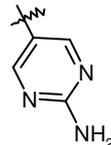
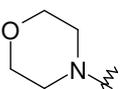
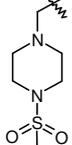
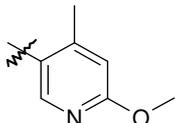
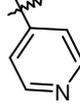
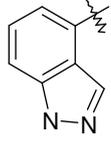
10

15

20

Nº.	Exp.	-R1	-R2	-R3	-R4	-R5
2-156	B10		-Me		-H	
2-157	B16			-H	-H	
2-158	B16			-H	-H	
2-159	B16			-H	-H	
2-160	B16			-H	-H	
2-161	B16			-H	-H	
2-162	B16			-H	-H	

(continuación)

Nº.	Exp.	-R1	-R2	-R3	-R4	-R5
2-163	B16			-H	-H	
2-164	B16			-H	-H	
2-165	B13			-Me	-H	
2-166	B13		-Me	-H	-H	
2-167	B4			-H	-Cl	
2-168	B13		-Me	-H	-H	

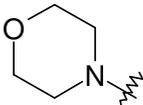
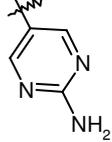
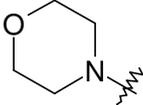
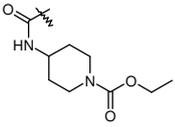
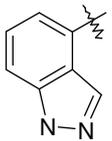
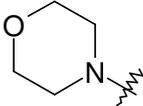
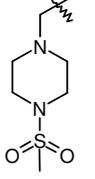
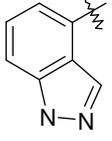
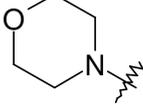
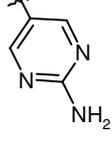
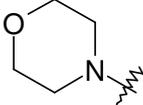
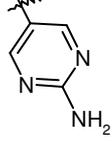
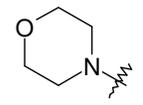
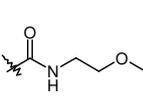
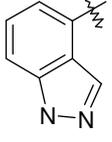
(continuación)

5							
	Nº.	Exp.	-R1	-R2	-R3	-R4	-R5
10	2-169	B17			-H	-H	
15	2-170	B17			-H	-H	
20	2-171	B1			-H	-H	
	2-172	B1		-CF ₃	-H	-H	
	2-173	B4			-H	-Cl	
	2-174	B1		-H	-H	-H	

(continuación)

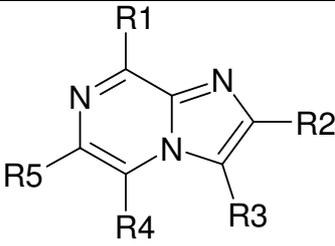
5							
	Nº.	Exp.	-R1	-R2	-R3	-R4	-R5
10	2-175	B1			-H	-H	
15	2-176	B1			-H	-H	
20	2-177	B19			-H	-H	
	2-178	B1			-Br	-H	
	2-179	B5		-H		-H	
	2-180	B14			-H	-CN	

(continuación)

Nº.	Exp.	-R1	-R2	-R3	-R4	-R5
2-181	B1		-Me	-H	-H	
2-182	B16			-H	-H	
2-183	B1			-Br	-H	
2-184	B16		-CONHMe	-H	-H	
2-185	B4		-Me	-H	-Cl	
2-186	B16			-H	-H	

(continuación)

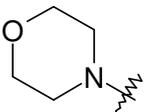
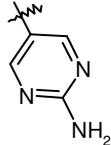
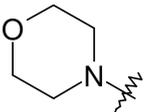
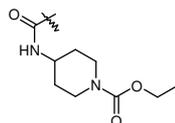
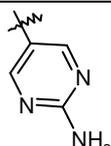
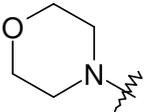
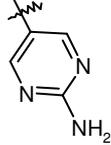
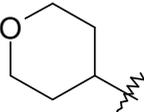
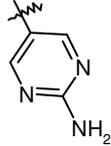
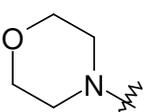
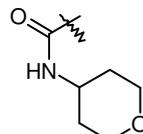
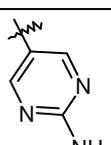
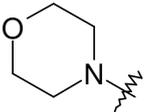
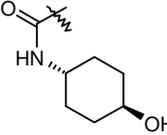
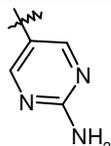
5



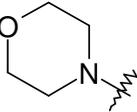
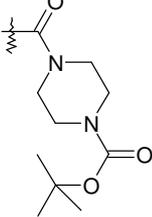
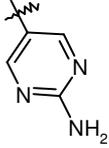
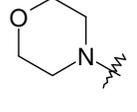
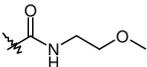
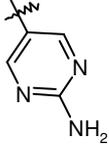
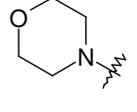
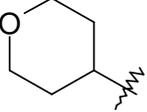
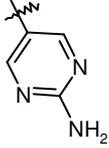
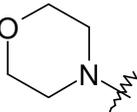
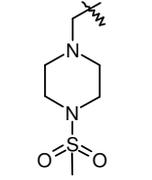
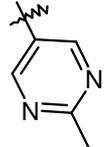
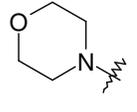
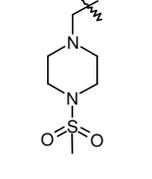
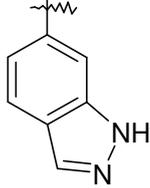
10

15

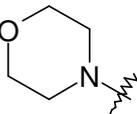
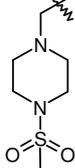
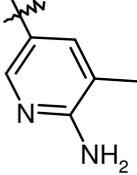
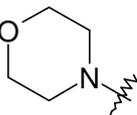
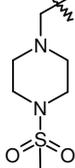
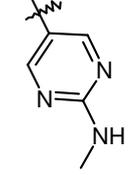
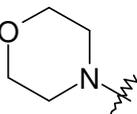
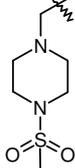
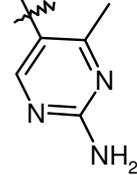
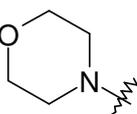
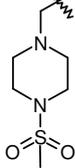
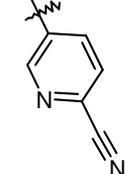
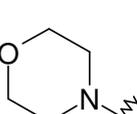
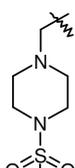
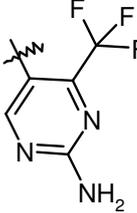
20

Nº.	Exp.	-R1	-R2	-R3	-R4	-R5
2-187	B14		-Me	-H	-CN	
2-188	B16			-H	-H	
2-189	B4		-CONHMe	-H	-Cl	
2-190	B13		-Me	-H	-H	
2-191	B20			-H	-H	
2-192	B20			-H	-H	

(continuación)

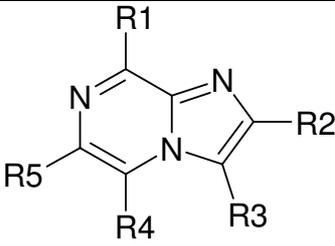
Nº.	Exp.	-R1	-R2	-R3	-R4	-R5
2-193	B20			-H	-H	
2-194	B4			-H	-Cl	
2-195	B1			-H	-H	
2-196	B1			-H	-H	
2-197	B1			-H	-H	

(continuación)

Nº.	Exp.	-R1	-R2	-R3	-R4	-R5
2-198	B1			-H	-H	
2-199	B1			-H	-H	
2-200	B1			-H	-H	
2-201	B1			-H	-H	
2-202	B1			-H	-H	

(continuación)

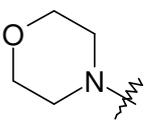
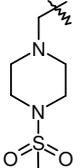
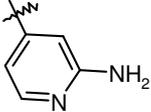
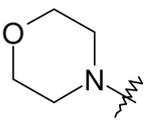
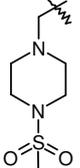
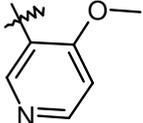
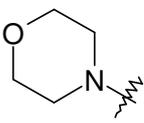
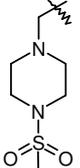
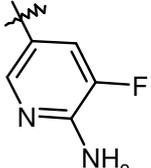
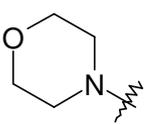
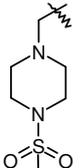
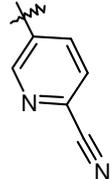
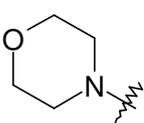
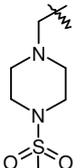
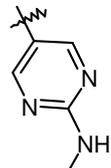
5



10

15

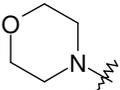
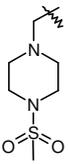
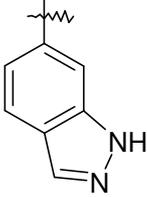
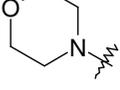
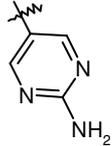
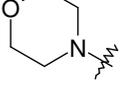
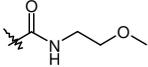
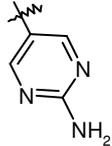
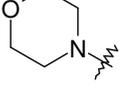
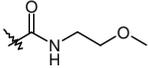
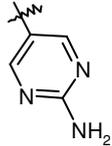
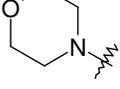
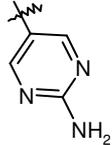
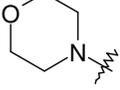
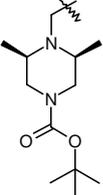
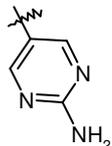
20

Nº.	Exp.	-R1	-R2	-R3	-R4	-R5
2-203	B1			-H	-H	
2-204	B1			-H	-H	
2-205	B1			-H	-H	
2-206	B4			-H	-Cl	
2-207	B4			-H	-Cl	

(continuación)

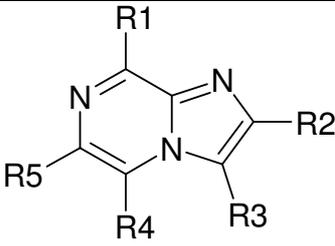
5							
	Nº.	Exp.	-R1	-R2	-R3	-R4	-R5
10	2-208	B4			-H	-Cl	
15	2-209	B4			-H	-Cl	
20	2-210	B4			-H	-Cl	
	2-211	B4			-H	-Cl	
	2-212	B4			-H	-Cl	

(continuación)

Nº.	Exp.	-R1	-R2	-R3	-R4	-R5
2-213	B4			-H	-Cl	
2-214	B1		-CO ₂ Et	-Me	-H	
2-215	B16			-Me	-H	
2-216	B20			-Cl	-H	
2-217	B15			-Me	-H	
2-218	B13			-H	-H	

(continuación)

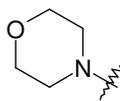
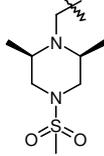
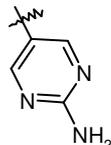
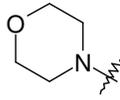
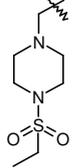
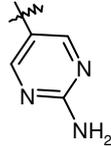
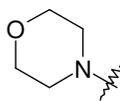
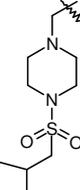
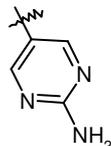
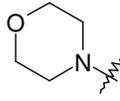
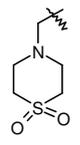
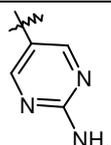
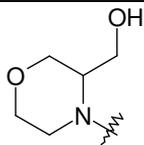
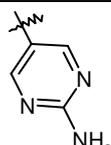
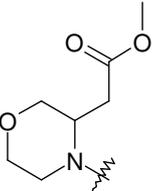
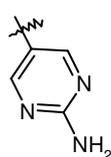
5



10

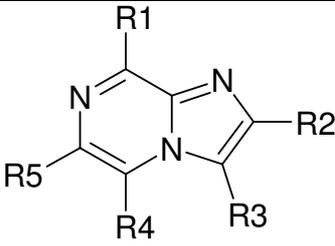
15

20

Nº.	Exp.	-R1	-R2	-R3	-R4	-R5
2-219	B9			-H	-H	
2-220	B13			-H	-H	
2-221	B13			-H	-H	
2-222	B13			-H	-H	
2-223	B13		-Me	-H	-H	
2-224	B13		-Me	-H	-H	

(continuación)

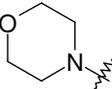
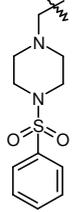
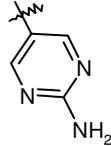
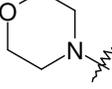
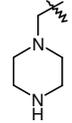
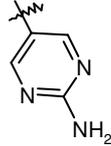
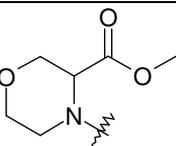
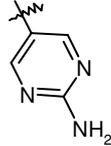
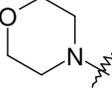
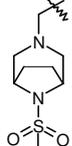
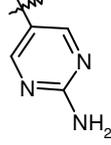
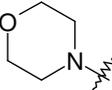
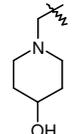
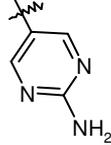
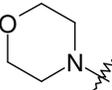
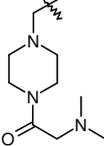
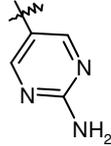
5



10

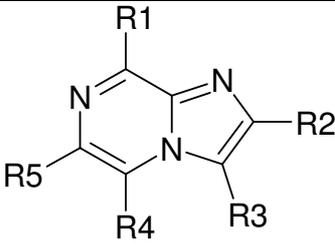
15

20

Nº.	Exp.	-R1	-R2	-R3	-R4	-R5
2-225	B13			-H	-H	
2-226	B13			-H	-H	
2-227	B13		-Me	-H	-H	
2-228	B13			-H	-H	
2-229	B13			-H	-H	
2-230	B13			-H	-H	

(continuación)

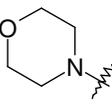
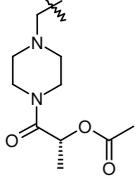
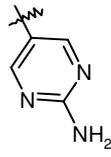
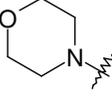
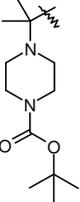
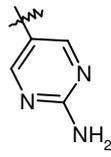
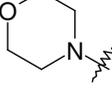
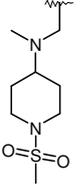
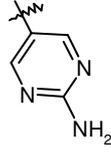
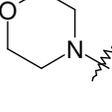
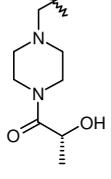
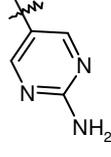
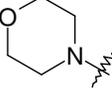
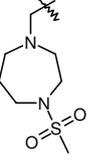
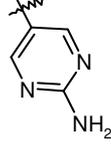
5



10

15

20

Nº.	Exp.	-R1	-R2	-R3	-R4	-R5
2-231	B13			-H	-H	
2-232	B13			-H	-H	
2-233	B13			-H	-H	
2-234	B21			-H	-H	
2-235	B13			-H	-H	

(continuación)

5							
	Nº.	Exp.	-R1	-R2	-R3	-R4	-R5
10	2-236	B12			-H	-H	
15	2-237	B22		-Me	- CO ₂ Et	-H	
	2-238	B23		-Me	-CO ₂ H	-H	
20	2-239	B1		-CHO	-H	-H	
	2-240	B1			-H	- CH ₂ OH	
	2-241	B24		-Me		-H	

(continuación)

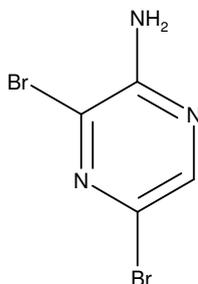
5							
	Nº.	Exp.	-R1	-R2	-R3	-R4	-R5
10	2-242	B1			-H	-H	
15	2-243	B25		-H	-Me	-H	
20	2-244	B23		-H	-Me	-H	
	2-245	B26		-H	-Me	-H	
	2-246	A13		-CO ₂ H	-H	-H	

Parte experimental

Preparación de los intermedios

Procedimiento A1

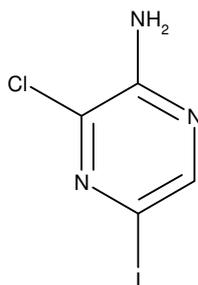
Preparación del intermedio I-01



5

A una mezcla de 2-amino-pirazina (50 g, 0,5 mol) en cloroformo (1000 ml) enfriada a 0 °C, se añadió gota a gota piridina (100 ml, 1,21 mol) y bromo (54 ml, 1,05 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 16 h, y después se añadió agua. La fase orgánica se extrajo, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó, para obtener I-01, 48 g (R: 36 %) de un sólido amarillo que se secó al vacío.

10 Preparación del intermedio I-53

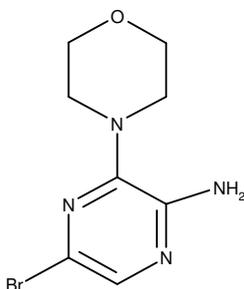


15

A una mezcla de 2-amino-3-cloropirazina (3,627 g, 28,00 mmol) en acetonitrilo (20 ml), se añadió *N*-yodosuccinimida (6,929 g, 30,800 mmol) y ácido trifluoroacético (2,2 ml). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 18 h. Se añadió EtOAc y la mezcla se lavó con Na₂S₂O₃, se secó, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc:ciclohexano, 0:100 a 40:60) para producir 5,1 g del intermedio I-53 (71 %).

Procedimiento A2

Preparación del intermedio I-02

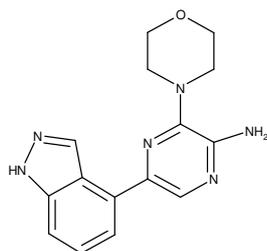


20

Una solución del intermedio I-01 (15 g, 59,3 mmol) en morfolina (15 ml, 178 mmol) se calentó a 120 °C en un reactor de Parr durante 48 h. Apareció un sólido marrón. El sólido se suspendió en DCM y se lavó con una solución acuosa de NaHCO₃ (dos veces). La fase orgánica se secó (NaSO₄), se filtró y se evaporó a sequedad, para obtener I-02, 14,8 g. de un sólido marrón (R: 96 %)

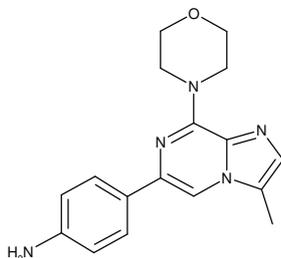
Procedimiento A3

Preparación del intermedio I-03



- 5 Una mezcla del intermedio I-02 (360 mg, 1,35 mmol), clorhidrato del ácido indazol-4-borónico (600 mg, 2,97 mmol), K_2CO_3 (2 ml de una solución saturada) y $PdCl_2(dppf).DCM$ (112 mg, 0,135 mmol) en DME (5 ml), se calentó bajo irradiación de microondas durante 10 min a 130 °C. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite, lavando con DCM. El filtrado se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho Isolute Si II 10 g) eluyendo con un gradiente de DCM/MeOH (de 100 % a 90:10), para producir 250 mg del intermedio I-03 puro (R: 62 %).

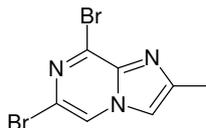
Preparación del intermedio I-69



- 10 Una mezcla del intermedio I-70 (45 mg, 0,15 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (40 mg, 0,18 mmol), $PdCl_2(dppf)$ (12 mg, 0,02 mmol) y Na_2CO_3 (solución acuosa saturada; 0,75 ml) en 1,2-DME (0,75 ml), se calentó bajo irradiación de microondas a 130 °C durante 1h. La mezcla se diluyó con DCM:MeOH, se adsorbió sobre celite y se purificó por cromatografía (Isolute 5 g; MeOH:DCM, 0:100 a 20:80), para dar el intermedio I-69 como un sólido amarillo (50 mg, 100 %).

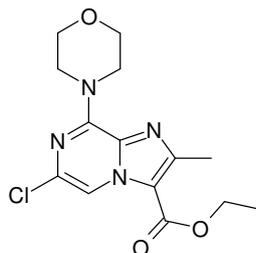
- 15 Procedimiento A4

Preparación del intermedio I-05



- 20 El intermedio I-01 (2 g, 7,9 mmol) se disolvió en 2-cloroacetona (3 ml). La reacción se calentó en un tubo sellado a 90 °C durante 16 h. Apareció un precipitado. Después se añadió Et_2O . El precipitado se separó por filtración como una sal. El sólido resultante se suspendió en DCM y se trató con una solución acuosa saturada de Na_2CO_3 . La fase orgánica se extrajo, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó, para obtener el intermedio I-05 (1,2 g de un sólido marrón, R: 35 %).

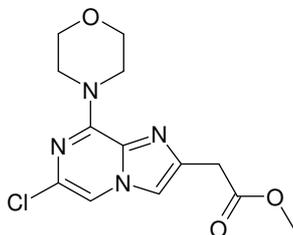
Preparación del intermedio I-28



- 25 El intermedio I-02 (1,2 g, 4,7 mmol) y 2-cloroacetoacetato de etilo (2,3 g, 14,2 mmol) se suspendieron en EtOH (12 ml). La mezcla se calentó bajo irradiación de microondas durante 1 h a 150 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió éter de petróleo y el sólido formado se separó por filtración. El filtrado se evaporó a presión

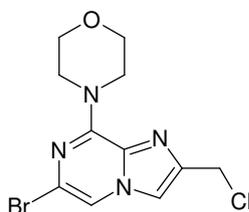
reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (c-Hex /EtAOAc 8:2), para obtener un sólido que se lavó con éter de petróleo para dar el producto deseado I-28 (231 mg, R: 33 %).

Preparación del intermedio I-35



- 5 El intermedio I-02 (2 g, 7,72 mmol) y 4-cloroacetato de metilo (3,56 ml, 30,88 mmol) se calentaron en dos tubos sellados (la mitad del material en cada tubo) a 90 °C durante 2 h. El material volátil se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (c-Hex /EtAOAc 10:0 a 6:4), para obtener un sólido que se lavó con dietiléter para producir el producto deseado I-35 (1,17g, R: 49 %).

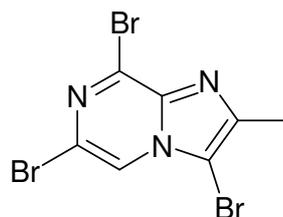
Preparación del intermedio I-57



- 10 Una mezcla del intermedio I-02 (8,17 g, 31,52 mmol) y 1,3-dicloroacetona (6,0 g, 47,29 mmol) en 2-propanol (15 ml) se calentó en un tubo sellado a 55 °C durante 2 días. Después de enfriar, la mezcla se filtró y se enjuagó con Et₂O y MeOH. El sólido se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (MeOH:DCM, 5:95) y el producto obtenido se lavó con MeOH y se secó, para dar el intermedio I-57 (3,97 g, 38 %).

15 Procedimiento A5

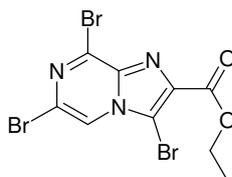
Preparación del intermedio I-06



- 20 El intermedio I-05 (0,62 g, 2,13 mmol) se disolvió en CHCl₃ (4 ml) y se añadió N-bromosuccinimida (455 mg, 2,56 mmol). La mezcla de reacción se calentó bajo irradiación de microondas a 120 °C durante 1 h. Después de enfriar, la mezcla se adsorbió en sílice y se purificó por cromatografía en una columna Biotage (DCM/MeOH, de 100 % a 95:5), para dar el intermedio I-06 como un sólido amarillo (720 mg, R: 91 %).

Procedimiento A6

Preparación del intermedio I-09

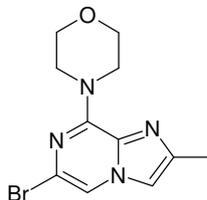


- 25 El intermedio I-07 (1,00 g, 2,87 mmol) se disolvió en DCM (28 ml) y se añadió N-bromosuccinimida (0,61 g, 3,44 mmol) y ácido trifluoroacético (0,25 ml). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 16 h y después se calentó a 60 °C durante 2 h más. La mezcla de reacción se enfrió y se lavó con agua. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se

filtró, y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó por medio de Biotage con un gradiente de ciclohexano/EtOAc: del 100 % a 50:50. Las fracciones deseadas se recogieron para obtener 1,15 g de un sólido blanco del intermedio I-09 (R: 94 %).

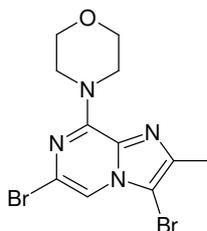
Procedimiento A7

5 Preparación del intermedio I-10



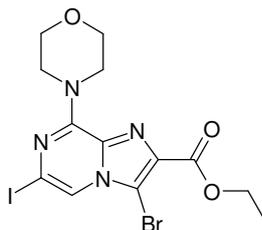
10 Una mezcla del intermedio I-05 (1,75 g, 6,015 mmol), morfolina (0,526 ml, 6,015 mmol) y DCM (20 ml), se agitó a t.a. durante 16h. Se añadió más morfolina (0,526 ml, 6,015 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 18h más. Se añadió una solución acuosa saturada de Na₂CO₃. La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó hasta sequedad, para obtener 1,8 g del intermedio I-10 (R: cuantitativo). El producto resultante se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Preparación del intermedio I-11



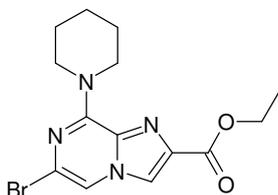
15 El intermedio I-06 (0,72 g, 1,95 mmol) se disolvió en DCM (6 ml) y se añadió morfolina (0,68 ml, 7,79 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 3 h. La mezcla se purificó, junto con un segundo lote de la misma reacción, por cromatografía en columna (DCM/MeOH, de 100 % a 50:50), para dar el producto esperado, el intermedio I-11, como un sólido amarillo claro (980 mg, R: 76 %).

Preparación del intermedio I-48



20 A una mezcla del intermedio I-47 (2,25 g, 5,22 mmol) en acetonitrilo (20 ml), se añadió morfolina (0,59 ml, 6,79 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,36 ml, 7,84 mmol). La mezcla de reacción se calentó bajo irradiación de microondas a 160 °C durante 30 min. Después de enfriar, se añadió NH₄Cl y la mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se precipitó con Et₂O y MeOH para producir el intermedio I-48 como un sólido blanco (1,875g, 75 %). El filtrado se evaporó y se purificó por cromatografía en
25 columna (ciclohexano:EtOAc, 100:0 a 60:40), para producir 620 mg del intermedio I-48 (24 %).

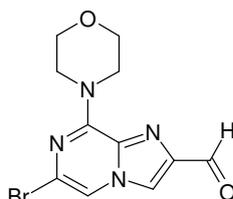
Preparación del intermedio I-36



5 El intermedio I-07 (0,50 g, 1,40 mmol) se suspendió en DCE (8 ml) y se añadió gota a gota piperidina (0,18 ml, 1,7 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 16 h. Se añadió más piperidina (0,05 ml) y el calentamiento se continuó durante 2h. La suspensión, a t.a., se filtró produciendo un sólido (impurezas) y el filtrado se concentró. El residuo resultante se trituro con Et₂O para producir otro sólido (impurezas), y el filtrado se concentró para producir el intermedio requerido I-36 como un sólido anaranjado claro (400 mg, R: 80 %).

Procedimiento A8

Preparación del intermedio I-13

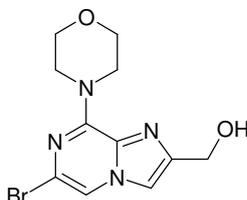


10 A una solución del intermedio I-12 (2 g, 5,6 mmol) en DCM (50 ml) se añadió gota a gota DIBAL (3,8 ml, 1 M en tolueno, 22,75 mmol) a -78 °C, agitando 40 min a esta temperatura. La reacción se inactivó con metanol frío y se agitó 10 min adicionales. La mezcla se vertió en una mezcla bifásica de solución saturada de NaHCO₃ y DCM y se dejó calentar a temperatura ambiente con agitación ocasional. Después se pasó a través de un lecho de Celite para quitar una masa gelatinosa, y el lecho se lavó muy bien con DCM. Después, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM. La fase orgánica combinada se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión

15 reducida, para obtener un sólido amarillo claro, 1,674 g, R: 96 %, como el intermedio I-13, que se usó en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional.

Procedimiento A9

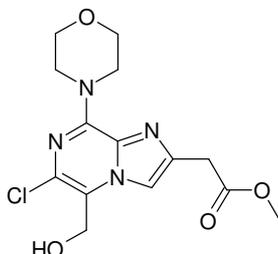
Preparación del intermedio I-14



20 A una suspensión agitada de LiAlH₄ (556 mg, 14,64 mmol) en THF seco se añadió lentamente el intermedio I-12 (5,63 mmol) en THF (28 ml), a 0 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se inactivó con una solución saturada de NH₄Cl/NH₄OH. La mezcla se vertió en CHCl₃/MeOH (3:1) y después se pasó a través de un lecho de Celite para quitar una masa gelatinosa, y el lecho se lavó muy bien con CHCl₃. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó a presión reducida, para obtener el producto esperado I-14 como un sólido amarillo claro (1,02 g, R: 57 % de rendimiento), que se usó en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional.

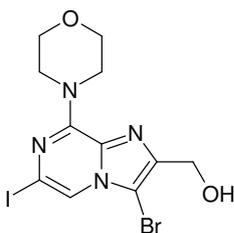
25

Preparación del intermedio I-40



30 Una solución del intermedio I-39 (1 g, 2,952 mmol) en THF (10 ml) se añadió lentamente a una suspensión agitada de NaBH₄ (123 mg, 3,247 mmol) en THF seco (11 ml), a 0 °C. La mezcla se agitó 2 h a t.a. El disolvente se eliminó y el residuo se suspendió en H₂O y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó para concentrar. El residuo se usó en el siguiente experimento sin purificación adicional.

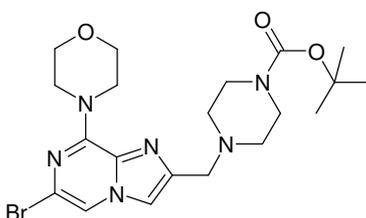
Preparación del intermedio I-49



- 5 A una solución del intermedio I-48 (1,3 g, 2,7 mmol) en DCM (25 ml) se añadió hidruro de diisobutilaluminio (1 M en tolueno) (2,7 ml, 2,7 mmol), gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 16 h y se añadió más DIBAL (2,7 ml). La agitación se continuó a t.a. durante 2 días y se añadió otro equivalente de DIBAL (2,7 ml). Después de 2 días, la reacción se inactivó con MeOH frío, se agitó 10 min y se vertió en una mezcla bifásica de H₂O/DCM. La suspensión se separó por filtración para producir el intermedio I-49 (0,86 g). La capa orgánica se extrajo con DCM, se secó, se filtró y se evaporó, para producir el intermedio I-49 como un sólido blanco (320 mg).

Procedimiento A10

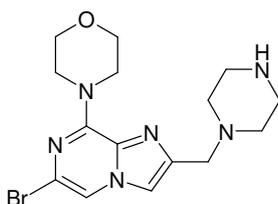
Preparación del intermedio I-16



- 10 Una mezcla del intermedio I-13 (520 mg, 1,67 mmol), 1-boc-piperazina (405 mg, 2,17 mmol) y ortoformiato de trimetilo (1,83 ml, 16,71 mmol) se agitó en 1,2-dicloroetano (14 ml) durante 6 h a temperatura ambiente. Después se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (425 mg, 2,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 48 h a temperatura ambiente. Luego, la mezcla se inactivó con salmuera y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice en Biotage, eluyendo con ciclohexano/acetato de etilo y después con DCM/MeOH, para obtener el intermedio I-16 como un sólido amarillo claro, 475 mg, R: 60 %.
- 15

Procedimiento A11

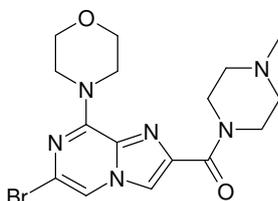
Preparación del intermedio I-17



- 20 El intermedio I-16 (0,380 mg, 0,789 mmol) se disolvió en DCM (10 ml) y se añadió HCl 2N (2ml); la reacción se agitó a t.a. durante 16h. Como solo se observó material inicial, el disolvente se evaporó y se añadieron 3 ml de THF y 3ml de HCl (2N), y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. El disolvente se eliminó al vacío para obtener el intermedio I-17 como la sal clorhidrato (307 mg, R: 93 %), que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.
- 25

Procedimiento A12

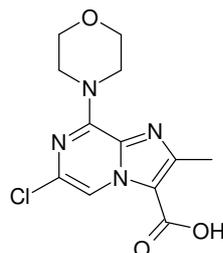
Preparación del intermedio I-23



- 5 Se agitó a t.a. durante 15 min metilpiperazina (0,282 mmol, 32 μ l) y AlMe_3 2 M en hexano (0,282 mmol, 0,14 ml) en DCM seco (4 ml). Después se añadió el intermedio I-12 (100 mg, 0,282 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 3 h y después a 40 °C durante la noche. La reacción se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio y se diluyó con DCM. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó, para producir un residuo que se trituró con Et_2O -DCM, precipitando un sólido blanquecino como una impureza. El filtrado se purificó por cromatografía ultrarrápida (Biotage, Hex-EtOAc de 100 % a 70:30 y después DCM-MeOH/ NH_3 7N 80:20), para obtener 67 mg (R: 48 %) del producto requerido como el intermedio I-23.

Procedimiento A13

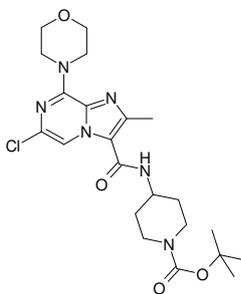
Preparación del intermedio I-29



- 10 A una mezcla agitada del intermedio I-28 en MeOH se añadió NaOH 2 N (0,85 ml). La reacción se agitó a 50 °C durante 1,5 h y a reflujo durante 20 min. El disolvente se evaporó y se añadió agua; el pH se ajustó a 4 añadiendo AcOH. La mezcla se diluyó con EtOAc (hasta que se obtuvo una solución transparente (aproximadamente 250 ml)). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. La capa orgánica se secó y se evaporó.
- 15 El residuo se secó azeotrópicamente con tolueno para dar 261 mg (R: 100 %) del producto deseado I-29, que se usó en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional.

Procedimiento A14

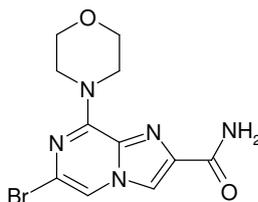
Preparación del intermedio I-27



- 20 A una mezcla agitada del intermedio I-29, DIPEA y HATU en DMF, se añadió 4-amino-1-BOC-piperidina. La reacción se agitó a t.a. durante 4h. La mezcla de reacción se sometió directamente a cromatografía sobre gel de sílice (Biotage, c-Hex/EtOAc 10 % a 100 % EtOAc), para obtener el producto deseado (233 mg, R para las dos etapas: 69 %).

Procedimiento A15

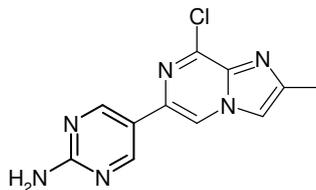
- 25 Preparación del intermedio I-30



- 30 El intermedio I-12 (240 mg) se suspendió en una solución de MeOH/ NH_3 7N en un tubo sellado. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h. El disolvente se evaporó a sequedad y el residuo se lavó con MeOH y Et_2O . El sólido amarillo resultante se secó al vacío para obtener 200 mg del producto deseado I-30. Alternativamente, puede aparecer un precipitado que se separa por filtración para obtener el producto deseado I-30.

Procedimiento A16

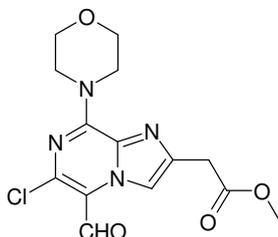
Preparación del intermedio I-44



5 Una mezcla del intermedio I-43 (0,15 g, 0,51 mmol), éster de pinacol del ácido 2-aminopirimidin-5-borónico (136 mg, 0,613 mmol) y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (42 mg, 0,051 mmol) y una solución saturada de Na_2CO_3 (1,96 ml) en 1,2-DME (1,96 ml) se agitó a t.a. durante 1 h y 30 min. Se añadió DCM y la mezcla se lavó con H_2O y solución saturada de NaCl. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH, 99:1 a 90:10), para producir el intermedio I-44 como un sólido beis (10 mg, 8 %).

Procedimiento A18

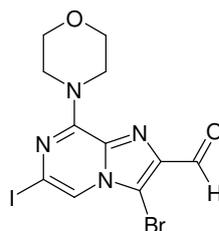
Preparación del intermedio I-39



10 A una solución del intermedio I-35 (3,76 g, 12,11 mmol) en DMF (120 ml) se añadió POCl_3 (3,38 ml, 36,34 mmol) a -20 °C. La mezcla se agitó a t.a. durante la noche en atmósfera de N_2 y se diluyó con H_2O /hielo. El sólido blanco se separó por filtración y se secó para producir 2,95 g (63 %) del intermedio I-39. Se usó en el siguiente experimento sin purificación adicional.

15 Procedimiento A20

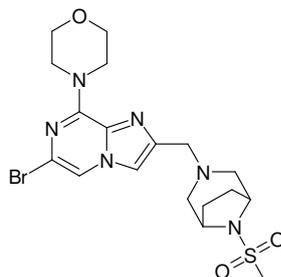
Preparación del intermedio I-50



20 A una solución del intermedio I-49 (1,18 g, 2,7 mmol) en CHCl_3 (54 ml) se añadió MnO_2 activado (4,0 g, 45,93 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 8 h. Después de enfriar, la mezcla se filtró a través de celite. El filtrado se evaporó para producir el intermedio I-50 (0,67 g). Se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Procedimiento A21

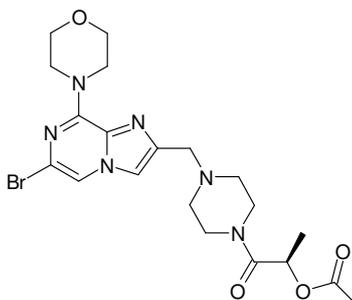
Preparación del intermedio I-58



5 A una suspensión del intermedio I-57 (0,232 g, 0,7 mmol) y K_2CO_3 (0,193 g, 1,4 mmol) en acetonitrilo (20 ml), se añadió 8-metanosulfonil-3,8-diaza-biciclo-[3.2.1]octano (0,133 g, 0,7 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 24 h y se concentró. El residuo se suspendió en DCM y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó, se filtró y se evaporó. El residuo se trituró con MeOH para dar el intermedio I-58 como un sólido blanco (0,189 g, 56 %).

Procedimiento A22

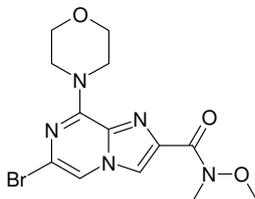
Preparación del intermedio I-60



10 A una solución del intermedio I-17 (100 mg, 0,297 mmol), BOP (158 mg, 0,356 mmol) y ácido (S)-(-)-2-acetoxipropiónico (41 mg, 0,356 mmol) en CH_2Cl_2 (3 ml), se añadió Et_3N (0,083 ml, 0,594 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 2 días. Se añadió CH_2Cl_2 y la mezcla se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Biotage, $CH_2Cl_2:MeOH$, 100:0 a 60:40), para dar el intermedio I-60 como un aceite incoloro (130 mg, 88 %).

Procedimiento A23

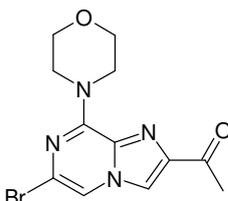
15 Preparación del intermedio I-61



20 A una mezcla de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (1,075 g, 11,02 mmol) en DCM (10 ml) se añadió una solución 2 M de trimetilaluminio en hexano (5,5 ml, 11,02 mmol), y la reacción se agitó a t.a. durante 40 min. Se añadió una solución del intermedio I-12 (0,783 g, 2,20 mmol) en DCM (16 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 2 h. Después de enfriar, la mezcla se inactivó cuidadosamente con HCl 1 N y se diluyó con DCM. Después de agitar 30 min, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (x2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Biotage, cHex/EtOAc 50:50 a 0:100), para dar el intermedio I-61 (545 mg, 67 %).

Procedimiento A24

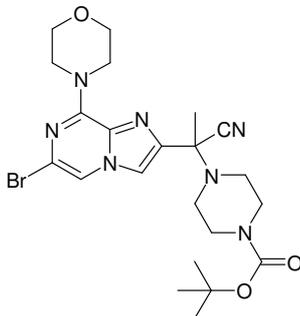
25 Preparación del intermedio I-62



30 A una mezcla del intermedio I-61 (545 mg, 1,47 mmol) en THF (15 ml) se añadió MeMgBr (2,2 ml, 2,2 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 1h. Se añadió más MeMgBr (1,1 ml, 1,1 mmol) y la reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla se inactivó con una solución saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc (x3). La capa orgánica combinada se secó, se filtró y se evaporó para dar el intermedio I-62 (458 mg, 96 %).

Procedimiento A25

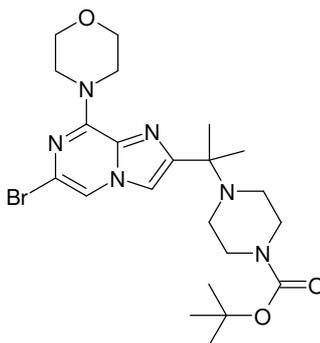
Preparación del intermedio I-63



- 5 A una mezcla del intermedio I-62 (0,1 g, 0,308 mmol) y 1-Boc-piperazina (0,115 g, 0,615 mmol) en DCM (4 ml) se añadió $\text{Ti}(\text{iPrO})_4$ (0,182 ml, 0,615 mmol). La reacción se agitó a reflujo durante 2 h. Se añadió Et_2AlCN (0,62 ml, 0,615 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 5 h. Después de enfriar, la mezcla se inactivó con una solución saturada de NaHCO_3 y se extrajo con EtOAc (x3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Biotage, cHex/EtOAc 10:90 a 0:100), para dar el intermedio I-63 (100 mg, 63 %).

Procedimiento A26

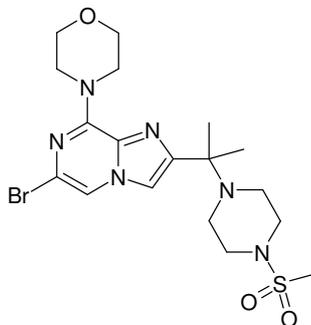
- 10 Preparación del intermedio I-64



- 15 A una solución agitada de MeMgBr (1 ml, 0,96 mmol) se añadió una solución del intermedio I-63 (50 mg, 0,096 mmol) en THF (1,5 ml) a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 4 h y la mezcla se vertió sobre una solución saturada de NH_4Cl enfriada con hielo. La mezcla se extrajo con EtOAc y la capa orgánica combinada se secó, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Biotage, cHex/EtOAc 10:90 a 0:100) para dar el intermedio I-64 (22 mg, 45 %).

Procedimiento A27

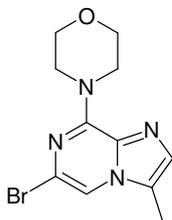
Preparación del intermedio I-68



- 20 A una solución del intermedio I-67 (0,175 g, 0,393 mmol) y TEA (0,274 ml, 1,96 mmol) en DCM (4 ml), se añadió MsCl (0,046 ml, 0,589 mmol), a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 3 h y se vertió sobre una solución saturada de NaHCO_3 . La mezcla se extrajo con DCM y la capa orgánica combinada se secó, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó sobre gel de sílice (DCM:MeOH, 90:10) para producir el intermedio I-68 (133 mg, 70 %).

Procedimiento A28

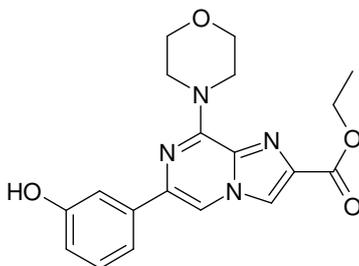
Preparación del intermedio I-70



5 A una solución del intermedio I-02 (150 mg, 0,58 mmol) en tolueno (6,8 ml), se añadió 2-cloro-1,1-dimetoxipropano (0,758 ml, 5,8 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (18 mg, 0,09 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 24 h y se añadieron cantidades adicionales de 2-cloro-1,1-dimetoxipropano (10 eq) y ácido p-toluenosulfónico (0,16 eq). La mezcla de reacción se puso a reflujo durante 15 h y el disolvente se eliminó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Isolute 10g; AcOEt-ciclohexano, 0:100 a 50:50), para dar el intermedio I-70 como un sólido beige (55 mg, 32 %).

10 **Ejemplo B1**

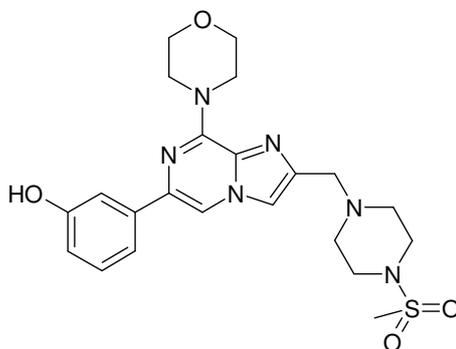
Preparación del producto final 2-01



15 A una mezcla del intermedio I-12 (100 mg, 0,282 mmol), ácido 3-hidroxifenilborónico (85 mg, 0,685 mmol) y PdCl₂(dppf)·DCM (23 mg, 0,028 mmol) en DME (1,2 ml), se añadió una solución acuosa saturada de carbonato de sodio (1ml). La mezcla se calentó a 130 °C bajo irradiación de microondas durante 3 min. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con cloroformo y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró, y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía Biotage con un gradiente de ciclohexano/EtOAc, de 100 % a 50:50. Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó. El sólido resultante se cristalizó con MeOH para obtener un sólido blanco como el producto final 2-01 (44 mg, R: 68 % de rendimiento).

20

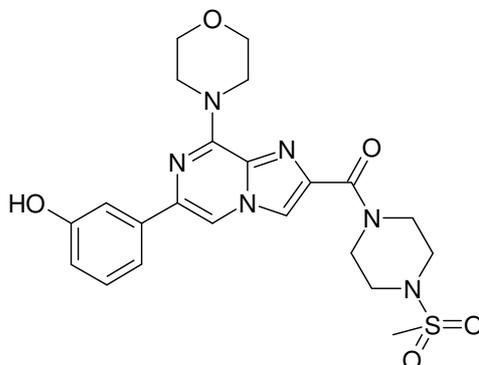
Preparación del producto final 2-10



25 A una mezcla del intermedio I-18 (200 mg, 0,435 mmol), ácido 3-hidroxifenilborónico (132 mg, 0,985 mmol) y PdCl₂(dppf)·DCM (36 mg, 0,044 mmol) en DME (1,8 ml), se añadió una solución acuosa saturada de carbonato de potasio (1ml). La mezcla se calentó a 130 °C bajo irradiación de microondas durante 3 min. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con cloroformo y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por medio de cromatografía Biotage eluyendo con un gradiente de DCM/MeOH, de 100 % a 50:50. Las fracciones deseadas se recogieron y el residuo resultante se purificó nuevamente con EtOAc y después con EtOAc/MeOH 20:1. Las fracciones deseadas se recogieron para obtener un sólido blanco como el producto final

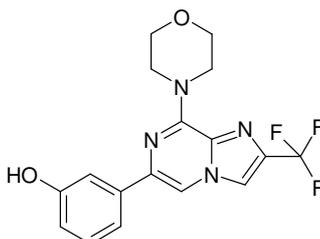
2-10, 27 mg, R: 13 %.

Preparación del producto final 2-11



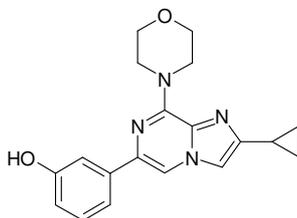
5 El intermedio I-24 (165 mg, 0,349 mmol), ácido 3-hidroxifenilborónico (0,523 mmol, 72 mg) y PdCl₂(dppf).DCM (0,035 mmol, 29 mg) se suspendieron en una solución saturada de carbonato de sodio (1,8 ml) y 1,2-DME (1,8 ml). La mezcla se calentó bajo irradiación de microondas a 130 °C durante 10 min. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía Biotage (DCM-EtOAc, de 50:50 a 100 % de EtOAc), para producir un producto todavía impuro que se volvió a purificar usando DCM-MeOH 95:5. El aceite resultante se precipitó con DCM-MeOH-Et₂O (aprox. 10:1:5) para dar el producto deseado 2-11 (63 mg, R: 36 %).

Preparación del producto final 2-13



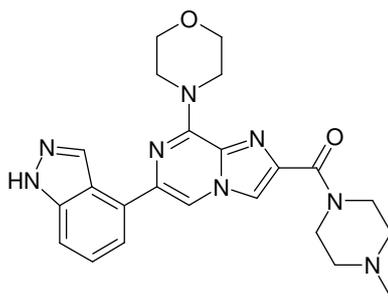
15 A una mezcla del intermedio I-26 (225 mg, 0,641 mmol), ácido 3-hidroxifenilborónico (194 mg, 1,410 mmol) y PdCl₂(dppf).DCM (53 mg, 0,064 mmol) en DME (2,8 ml), se añadió una solución acuosa saturada de carbonato de potasio (0,5ml). La mezcla se calentó a 130 °C bajo irradiación de microondas durante 3 min. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con DCM y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró, y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía Biotage eluyendo con un gradiente de EtOAc/MeOH, de 100 % a 50:50. Las fracciones deseadas se recogieron para producir un sólido amarillo que se cristalizó en MeOH, para obtener el producto deseado 2-13 (150 mg, R: 64 %).

20 Preparación del producto final 2-14



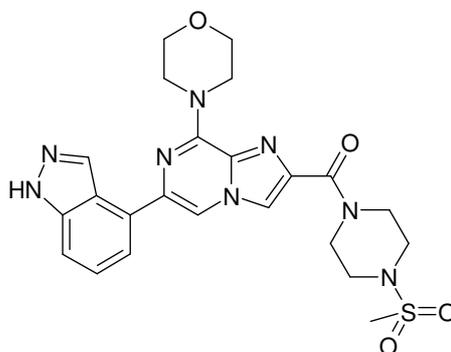
25 El intermedio I-15 (210 mg, 0,650 mmol), ácido 3-hidroxifenilborónico (0,975 mmol, 134 mg) y PdCl₂(dppf).DCM (0,065 mmol, 54 mg), se suspendieron en una solución saturada de carbonato de sodio (2,6 ml) y 1,2-DME (2,6 ml). La mezcla se calentó bajo irradiación de microondas a 130 °C durante 10 min. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (DCM-EtOAc, de 100 % a 40:60), para producir el producto deseado 2-14 como un sólido blanco (69 mg, R: 31 %).

Preparación del producto final 2-15



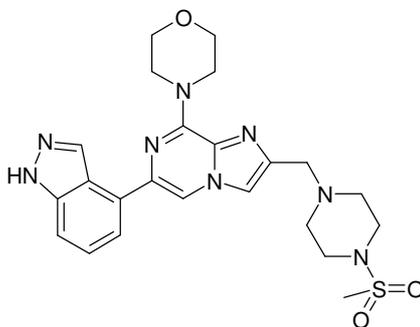
5 El intermedio 1-23 (50 mg, 0,122 mmol), clorhidrato del ácido indazol-4-borónico (0,183 mol, 36 mg) y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{DCM}$ (0,012 mmol, 10 mg), se suspendieron en una solución saturada de carbonato de sodio (0,6 ml) y 1,2-DME (0,6 ml). La mezcla se calentó bajo irradiación de microondas a 130 °C durante 10 min. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (DCM-MeOH/ NH_3 7N, de 100 % a 90:10). Las fracciones deseadas se recogieron para obtener el producto final 2-15 como un sólido blanco (48 mg, R: 88 %).

Preparación del producto final 2-16



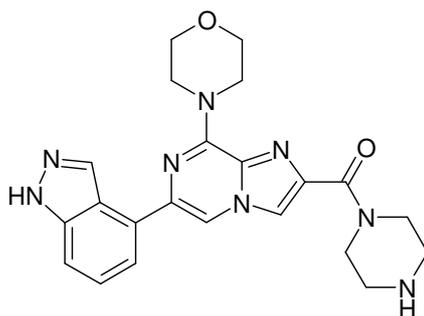
10 El intermedio 1-24 (55 mg, 0,116 mmol), clorhidrato del ácido indazol-4-borónico (0,174 mmol, 35 mg) y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{DCM}$ (0,012 mmol, 10 mg), se suspendieron en una solución saturada de carbonato de sodio (0,6 ml) y 1,2-DME (0,6 ml). La mezcla se calentó bajo irradiación de microondas a 130 °C durante 10 min. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró, y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc-MeOH, de 100 % a 98:2), para obtener el producto final deseado 2-16 como un sólido blanco (32 mg, R: 54 %).

Preparación del producto final 2-17



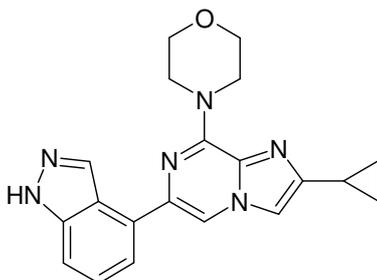
20 Una mezcla del intermedio 1-18 (160 mg, 0,348 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{DCM}$ (cantidad catalítica), una solución saturada de K_2CO_3 (0,5 ml), clorhidrato del ácido indazol-4-borónico (150 mg, 0,766 mmol) en DME (3,5 ml), se calentó bajo irradiación de microondas a 130 °C durante 10 min. La mezcla se diluyó con DCM (30 ml), se lavó con salmuera (40 ml). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida Biotage eluyendo con un gradiente de EtOAc/MeOH (de 100 % a 60:40); el sólido resultante se trituró con MeOH y se filtró para obtener el producto deseado 2-17 como un sólido blanco (43 mg).

25 Preparación del producto final 2-18



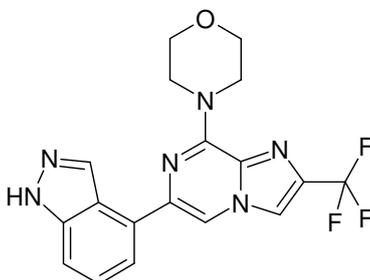
5 El intermedio I-25 (150 mg, 0,303 mmol), clorhidrato del ácido indazol-4-borónico (1,5 eq, 0,454 mmol, 90 mg) y PdCl₂(dppf)₂.DCM (0,1 eq, 0,03 mmol, 25 mg), se suspendieron en una solución saturada de carbonato de sodio (1,5 ml) y 1,2-DME (1,5 ml). La mezcla se calentó bajo irradiación de microondas a 130 °C durante 10 min. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio para producir el producto bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc-MeOH, 0-5 %) para producir el producto requerido (120 mg, como un sólido amarillo, 75 %). Este producto (120 mg, 0,225 mmol) se suspendió en metanol seco (2,25 ml) y se añadió Amberlyst®(5) (400 mg). La mezcla se agitó lentamente a t.a. durante 48 h. La resina se lavó con MeOH y después con MeOH-NH₃ 7N. Esta fase se recogió y se evaporó para obtener el producto final 2-18 como un jarabe (83 mg, R: 85 %).

Preparación del producto final 2-19



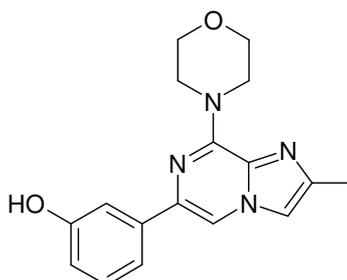
15 El intermedio I-15 (140 mg, 0,433 mmol), ácido 4-indazolborónico (1,5 eq, 0,650 mmol, 129 mg) y PdCl₂(dppf).DCM (0,043 mmol, 36 mg) se suspendieron en una solución saturada de carbonato de sodio (2 ml) y 1,2-DME (2 ml). La mezcla se calentó bajo irradiación de microondas a 130 °C durante 10 min. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (DCM-EtOAc, de 80:20 a 100 % en EtOAc), y después por HPLC para producir el producto final 2-19 (40 mg, R: 26 %).

Preparación del producto final 2-20



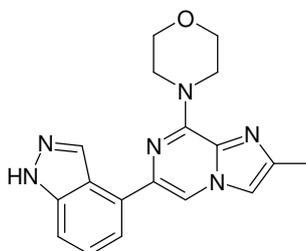
20 Una mezcla de reacción del intermedio I-26 (140 mg, 0,4 mmol), clorhidrato del ácido indazol-4-borónico (175 mg, 0,87 mmol), K₂CO₃ (300 mg), PdCl₂(dppf).DCM (cantidad catalítica) en DME (3 ml) y agua (1 ml), se calentó bajo irradiación de microondas a 130 °C durante 10 min. La mezcla de reacción oscura se diluyó con DCM (25 ml), se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ (2 x 30 ml) y salmuera (30 ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con un sistema gradiente de DCM/MeOH (de 100 % a 97:3). Las fracciones deseadas se recogieron y se precipitaron con DCM/ciclohexano, para obtener el producto final 2-20 (40 mg, R: 26 %).

Preparación del producto final 2-23



5 A una mezcla del intermedio I-10 (100 mg, 0,337 mmol), ácido 3-hidroxifenilborónico (0,102 g, 0,740 mmol) y PdCl₂(dppf).DCM (28 mg, 0,034 mmol) en DME (1,463 ml), se añadió una solución acuosa saturada de carbonato de potasio (0,5 ml). La mezcla se calentó a 130 °C bajo irradiación de microondas durante 10 min. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con DCM y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró, y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía Biotage eluyendo con un gradiente de EtOAc/MeOH, de 100 % a 50:50. Las fracciones deseadas se recogieron y el residuo se cristalizó en DCM para obtener el producto deseado 2-23 (44 mg, R: 42 %).

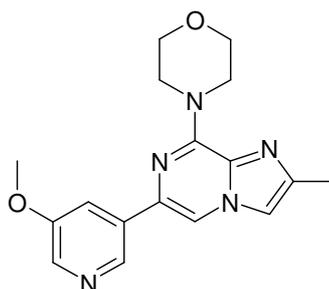
Preparación del producto final 2-24



10 Una mezcla del intermedio I-10 (700 mg, 2,356 mmol), clorhidrato del ácido indazol-4-borónico (701 mg, 3,534 mmol) y PdCl₂(dppf).DCM (190 mg, 0,235 mmol) en DME (11 ml), se añadió a una solución acuosa saturada de carbonato de potasio (11 ml). La mezcla se calentó a 130 °C en el microondas durante 0,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó, para dar un aceite marrón. Este residuo se purificó por cromatografía en columna (mezcla hexano/EtOAc), para dar el producto deseado 2-24 como una espuma verde (456 mg, 58 % de rendimiento).

15

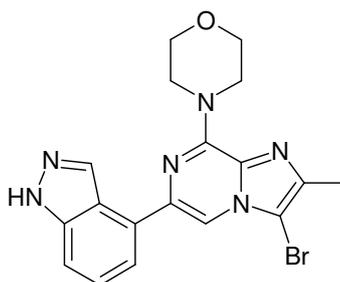
Preparación del producto final 2-27



20 Una mezcla del intermedio I-10 (200 mg, 0,673 mmol), éster de pinacol del ácido 3-metoxipiridin-5-borónico (348 mg, 1,481 mmol) y PdCl₂(dppf).DCM (56 mg, 0,067 mmol) en DME (2,9 ml), se añadió a una solución saturada de carbonato de sodio (1 ml). La mezcla se calentó a 130 °C bajo irradiación de microondas durante 10 min. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con DCM y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró, y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó dos veces por medio de cromatografía Biotage eluyendo con un gradiente de EtOAc/MeOH, de 100 % a 50:50. Las fracciones deseadas se recogieron para obtener 120 mg del producto deseado 2-27 como un sólido amarillo (R: 55 %).

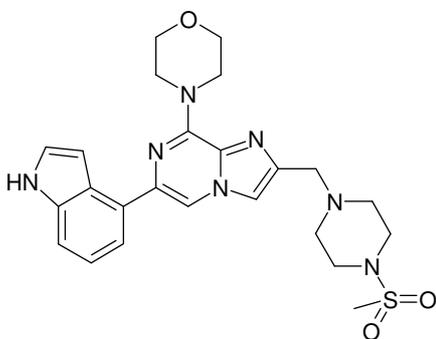
25

Preparación del producto final 2-42



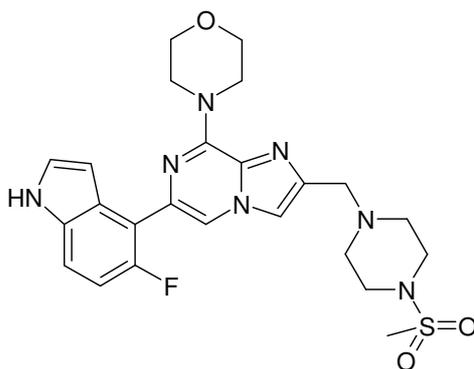
- 5 El intermedio I-11 (1,36 g, 3,62 mmol) se suspendió en DME (5 ml) y se añadió ácido indazol-4-borónico.HCl (0,86 g, 4,34 mmol), PdCl₂(dppf).DCM (300 mg, 0,36 mmol), K₂CO₃ (1,5 g, 10,85 mmol) y H₂O (2,5 ml). La mezcla de reacción se calentó bajo irradiación de microondas a 130 °C durante 30 min. Después de enfriar, la mezcla se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM/MeOH, de 100 % a 98:2), para dar el producto esperado 2-42 como un sólido amarillo (230 mg, R: 15 %).

Preparación del producto final 2-71



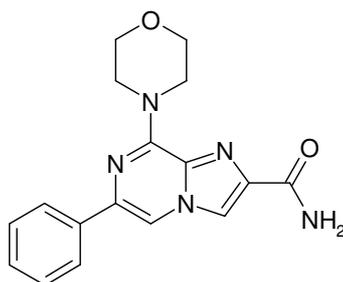
- 10 Una mezcla del intermedio I-18 (100 mg, 0,218 mmol), PdCl₂(dppf).DCM (cantidad catalítica), una solución saturada de K₂CO₃ (1 ml), clorhidrato del ácido indol-4-borónico (53 mg, 0,327 mmol) en DME (1 ml), se calentó bajo irradiación de microondas a 130 °C durante 10 min. La mezcla se diluyó con DCM (30 ml) y se lavó con salmuera (40 ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida de Biotage, eluyendo con un gradiente de DCM/MeOH (de 100 % a 50:50), para obtener el producto deseado 2-71 como un sólido blanco (39 mg).

- 15 Preparación del producto final 2-70



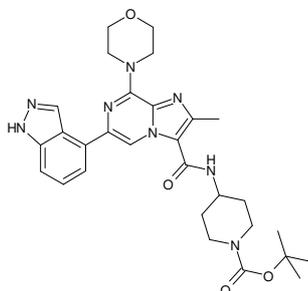
- 20 Una mezcla del intermedio I-18 (100 mg, 0,218 mmol), PdCl₂(dppf).DCM (cantidad catalítica), una solución saturada de K₂CO₃ (0,5 ml), 5-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-ter-butildimetilsilil-indol (98 mg, 0,26 mmol, CAS: 1072009-08-5) en DME (1 ml), se calentó bajo irradiación de microondas a 130 °C durante 1 h. La fase orgánica se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de Biotage eluyendo con un gradiente de DCM/MeOH (de 100 % a 90:10), para obtener el producto deseado 2-70 como un sólido blanco (39 mg).

Preparación del producto final 2-35



- 5 El intermedio I-30 (50 mg, 0,15 mmol) se disolvió en DME (1 ml) y se añadió ácido fenilborónico (22 mg, 0,18 mmol), K_2CO_3 (64 mg, 0,46 mmol), $PdCl_2(dppf)$ -DCM (13 mg, 15 μ mol) y H_2O (0,5 ml). La mezcla se calentó bajo irradiación de microondas a 130 °C durante 1 h. Después de enfriar, la mezcla se purificó por cromatografía en columna (Biotage, 25-S, MeOH 5 % a 10 % en DCM), y el producto obtenido se precipitó con Et_2O y se filtró para dar el producto esperado 2-35 como un sólido blanco (45 mg, R: 91 %).

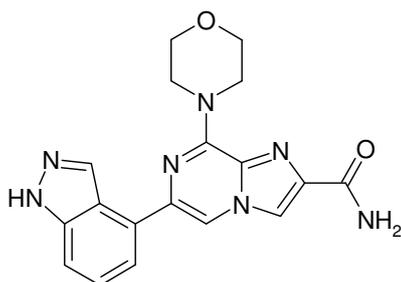
Preparación del producto final 2-63



- 10 A una mezcla desgasificada del intermedio I-27 (100 mg, 0,21 mmol), clorhidrato del ácido indazol 4-borónico (0,091 g, 0,43 mmol) y una solución acuosa saturada de Na_2CO_3 (0,25 ml) en DME (1 ml), se añadió $PdCl_2(dppf)$. El frasco se selló y se calentó a 130 °C bajo microondas durante 10 min. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía Biotage en DCM/MeOH, 2 a 10 % MeOH), para obtener 52 mg del compuesto deseado 2-63.

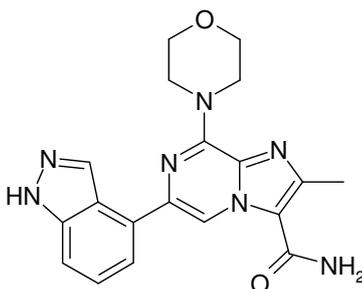
Ejemplo B2

- 15 Preparación del producto final 2-21



Una suspensión del compuesto final 2-52 (160 mg, 0,5 mmol) en MeOH/ NH_3 7 N se calentó en un tubo sellado a 90 °C durante 16 h. Apareció un precipitado que se separó por filtración para obtener 75 mg del producto deseado 2-21 como un sólido marrón (R: 41 %)

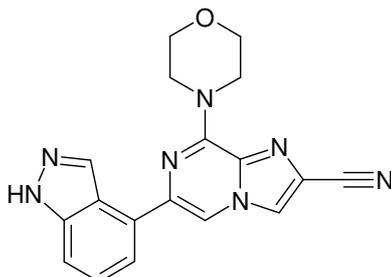
- 20 Preparación del producto final 2-77



- 5 A una mezcla del intermedio I-32 (70 mg, 0,185 mmol) con DMF seca (3 gotas) en benceno (2 ml), se añadió cloruro de oxalilo (2 eq, 0,370 mmol, 31 ul). La mezcla se agitó a t.a. durante 3 h, después se añadió la misma cantidad de reactivos y la agitación se continuó por 1 h. No se observó reacción, por lo que el material volátil se eliminó a presión reducida y el residuo se disolvió en dioxano (2 ml) y se añadió NH₃ en dioxano 0,5N (2 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante la noche y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa produciendo 3 mg del producto final 2-77 (R: 4 %).

Ejemplo B3

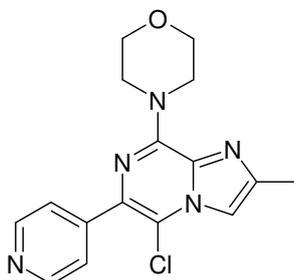
- 10 Preparación del producto final 2-22



- 15 El producto final 2-21 (50 mg, 0,138 mmol) en POCl₃ (2 ml) se calentó a reflujo durante 2h. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se suspendió en DCM y solución acuosa de Na₂SO₄. La fase orgánica se extrajo, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para obtener un sólido marrón claro que se lavó con Et₂O. El precipitado se filtró y se secó para obtener el producto deseado 2-22 como un sólido puro (25 mg, R: 53 %).

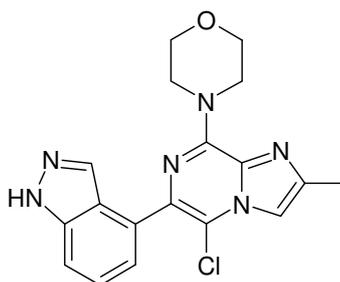
Ejemplo B4

Preparación del producto final 2-33



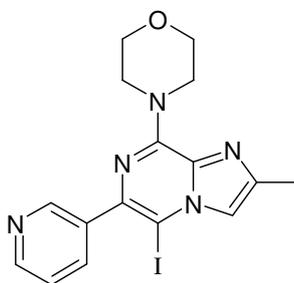
- 20 Una mezcla del producto final 2-31 (50 mg, 0,169 mmol) y NCS (18 mg, 0,135 mmol, 0,8 eq) en THF (2 ml) se calentó a 60 °C durante 18 h. Se añadió una solución saturada de NaHCO₃ y la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó usando un sep-pack en un colector, eluyente: ciclohexano/EtOAc, 2/1. Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó hasta sequedad para obtener 15 mg, R: 27 %, del producto deseado 2-33.

Preparación del producto final 2-54



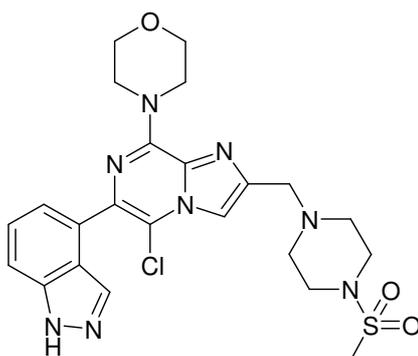
5 Una mezcla del producto final 2-24 (60 mg, 0,179 mmol) y NCS (31 mg, 0,233 mmol) en dioxano (2 ml) se calentó a 50 °C durante 18 h. La fase orgánica se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó usando cromatografía en columna (mezclas de hexano/EtOAc) y después por HPLC. Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó hasta sequedad para obtener 9 mg, R: 14 %, del producto deseado 2-54.

Preparación del producto final 2-56



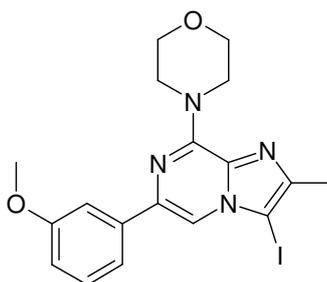
10 Una mezcla del producto final 2-31 (0,2 g, 0,677 mmol) y NIS (233 mg, 1,016 mmol) en THF (4 ml) se calentó a 65 °C durante 18 h. Se añadió una solución saturada de NaHCO₃ y la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó usando un sep-pack en un colector y después por HPLC. Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó hasta sequedad para obtener 2 mg del producto deseado 2-56.

Preparación del producto final 2-60



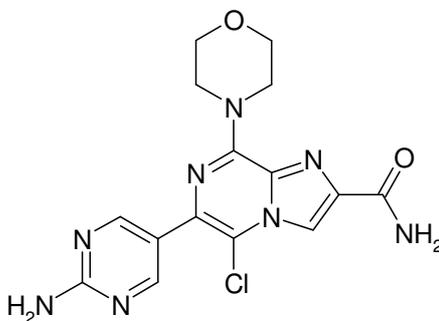
15 Una mezcla del producto final 2-17 (45 mg, 0,1 mmol) y NCS (20 mg, 0,15 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió una solución saturada de NaHCO₃ y la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM/MeOH, 100 % a 95:5) y después por HPLC. Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó hasta sequedad para obtener 10 mg del producto deseado 2-60.

20 Preparación del producto final 2-12



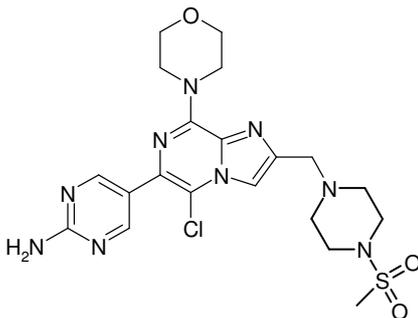
- 5 A una solución del producto final 2-32 (1,249 mmol) en THF (4,5 ml) se añadió NIS (1,249 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 24 h. Se añadió un exceso de NIS (0,31 mmol, 70 mg) agitando la reacción durante 16h más. Se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y DCM. La fase orgánica se extrajo, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en Biotage, eluyente: CH_2Cl_2 -AcOEt/ CH_2Cl_2 , para obtener 38,6 mg del producto final 2-12 y 41 mg del regioisómero correspondiente, el producto final 2,53.

Preparación del producto final 2-96



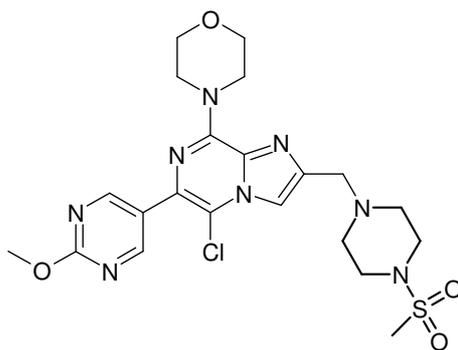
- 10 El producto final 2-93 (30 mg, 88 μmol) se suspendió en acetonitrilo (2 ml) y se añadió NCS (12 mg, 88 μmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 15 h y se filtró para producir un sólido que se volvió a precipitar (DMSO/MeOH/ácido fórmico), produciendo el producto final 2-96 (15 mg, 42 %) como un sólido amarillo con una pureza de 90 % (contaminado con 10 % de material inicial).

Preparación del producto final 2-108



- 15 El producto final 2-50 (50 mg, 0,11 mmol) se suspendió en DCM (1 ml) y se añadió NCS (14 mg, 0,11 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 20h. La suspensión se filtró y se enjuagó con DCM para producir el producto final 2-108 como un sólido blanco (41 mg, 76 %).

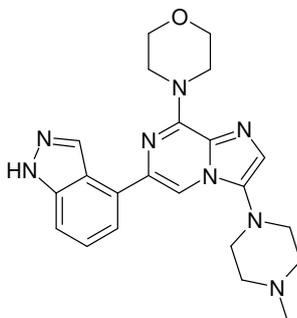
- 20 Preparación del producto final 2-112



5 El producto final 2-67 (35 mg, 72 μ mol) se suspendió en DCM (1 ml) y se añadió NCS (10 mg, 72 μ mol). La mezcla se agitó a t.a. durante 20h. Se añadió a la mezcla una solución saturada de NaHCO_3 y se extrajo con DCM (x2). La capa orgánica combinada se secó, se filtró y se concentró. El residuo se precipitó con dietiléter, para producir el producto final 2-112 como un sólido blanco (35 mg, 93 %).

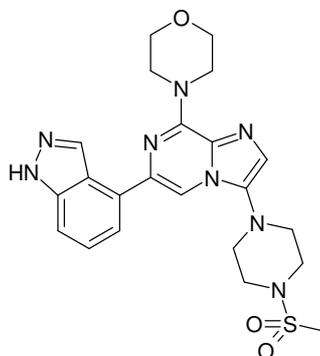
Ejemplo B5

Preparación del producto final 2-38



10 Se agitó benzotriazol (0,7 g, 5,9 mmol) y 1-metilpiperazina (0,660 ml, 5,9 mmol) en etanol (20 ml) a t.a. durante 10 min. A la mezcla de reacción se añadió glioxal (0,360 ml de una solución acuosa al 40 %, 2,9 mmol), y la agitación se continuó durante 16 h. La solución amarilla clara se concentró al vacío y se precipitó. Cuando el aceite resultante se lavó con dietiléter apareció un sólido cristalino amarillo claro para producir 1,6 g de un sólido que se usó en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional. Se disolvieron 210 mg (0,44 mmol) de este sólido y el intermedio I-03 (130 mg, 0,44 mmol) en DCE, y se sometieron a reflujo durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y después se añadió KOH (polvo, 250 mg). La mezcla se agitó 20 min a t.a., se filtró y se lavó (DCM). El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con un gradiente de DCM/MeOH (de 100 % a 96:4), produciendo el producto final 2-38, 30 mg, R: 16 %.

Preparación del producto final 2-41

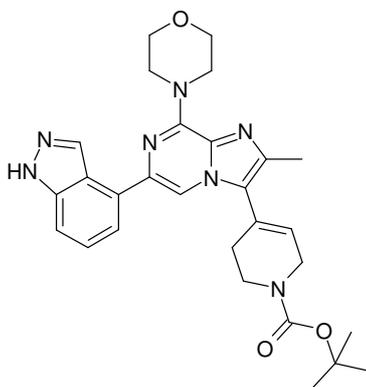


20 Una mezcla de benzotriazol (300 mg, 2,43 mmol) 4-metilsulfonilpiperazina (400 mg, 2,43 mmol) en EtOH (20 ml) se agitó durante 20 min. Se añadió glioxal (0,160 ml de una solución al 40 % en peso en agua, 1,2 mmol), y la mezcla resultante se agitó 16 h. El sólido blanco formado se separó por filtración, lavando con EtOH y dietiléter, para producir 280 mg, que se usaron en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional. Se hizo otro lote de esta

5 reacción. Se calentaron a reflujo 497 mg (0,844 mmol) de este sólido y el intermedio I-03 en DCE durante 6h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a., se añadió KOH (156 mg de polvo) y la mezcla resultante se agitó a t.a. durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para producir un residuo que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de DCM/MeOH/NH₃ 7 N (de 100 % a 95:5), para producir el producto final deseado 2-41 (50 mg, R: 12,3 %).

Ejemplo B6

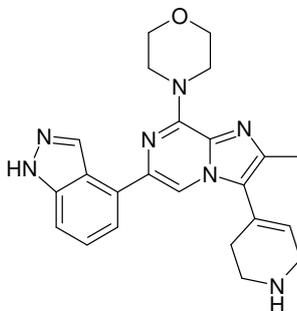
Preparación del producto final 2-43



10 El producto final 2-42 (230 mg, 0,56 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (3 ml) y se añadió Pd(PPh₃)₄ (64 mg, 56 μmol), Cs₂CO₃ (363 mg, 1,11 mmol), 1-N-boc-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridina (198 mg, 0,64 mmol) y H₂O (2 ml). La mezcla se calentó bajo irradiación de microondas a 140 °C durante 1 h. Después de enfriar, el disolvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM/MeOH, de 98:2 a 94:6), para dar el producto final 2-43 como un sólido amarillo (260 mg, R: 91 %).

Ejemplo B7

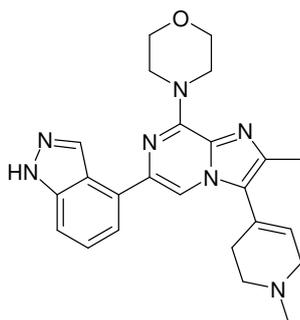
15 Preparación del producto final 2-44



20 El producto final 2-43 (200 mg, 0,39 mmol) se disolvió en MeOH (7 ml) y se añadió Amberlyst® 15 (1 g, 4,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 24 h y se filtró. La resina se suspendió en MeOH/NH₃ 7N (10 ml), se agitó durante 10 min y se filtró. Este tratamiento se repitió 3 veces. El filtrado combinado se evaporó y el residuo se precipitó de DCM (5 ml) y se filtró para dar el producto esperado 2-44 como un sólido blanco (43 mg, R: 27 %).

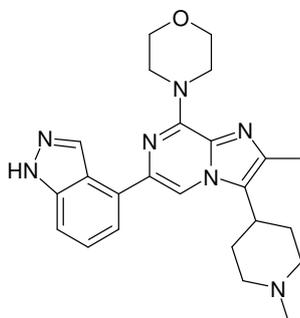
Ejemplo B8

Preparación del producto final 2-45



5 El producto final 2-44 (35 mg, 84 μ mol) se suspendió en DCM (1,5 ml) y se añadió formaldehído (0,1 ml, 1,26 mmol) y cianoborohidruro de sodio (32 mg, 0,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 20 h. La reacción se adsorbió en sílice y se purificó por cromatografía en columna (DCM/MeOH, de 96:4 a 70:30), y después por HPLC, para dar el producto esperado 2-45 como un sólido blanco (3,2 mg).

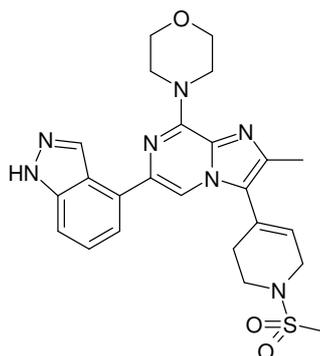
Preparación del producto final 2-58



10 El producto final 2-57 (20 mg, 48 μ mol) se suspendió en DCM (1,5 ml) y se añadió formaldehído (52 μ l, 0,72 mmol) y cianoborohidruro de sodio (18 mg, 0,29 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1 h. La reacción se adsorbió en sílice y se purificó por cromatografía en columna (DCM/MeOH, de 96:4 a 70:30), y después por HPLC, para dar el producto esperado 2-58 como un sólido blanco (9 mg).

Ejemplo B9

Preparación del producto final 2-46

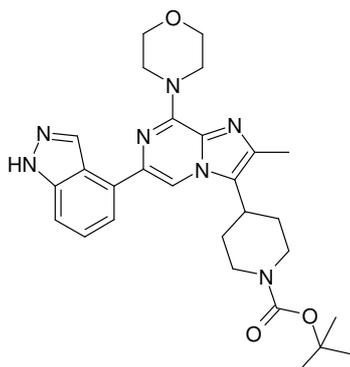


15 El producto final 2-44 (30 mg, 72 μ mol) se suspendió en acetonitrilo (1 ml) y se añadió DIPEA (19 μ l, 0,11 mmol) y MeSO₂Cl (6 μ l, 79 μ mol). La solución se agitó a t.a. durante 2,5 h. Se añadió un exceso de MeSO₂Cl (3 μ l, 0,5 eq). La mezcla de reacción se agitó 3 días y se evaporó. El residuo se disolvió en HCl 1M (10 ml) y se extrajo con DCM (3 x 7 ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró, y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo resultante se purificó por HPLC para dar el producto esperado 2-46 como un sólido blanco (10 mg, R: 28 %).

20

Ejemplo B10

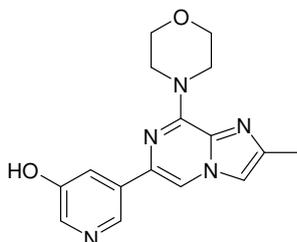
Preparación del producto final 2-47



El producto final 2-43 (50 mg, 97 μ mol) se disolvió en MeOH (100 ml) y se hidrogenó en el H-Cube (Pd/C 10 %, 60 $^{\circ}$ C, lleno de H₂, 1 ml/min). La solución resultante se evaporó y el residuo se purificó por HPLC para dar el producto esperado 2-47 como un sólido blanco (14 mg, R: 28 %).

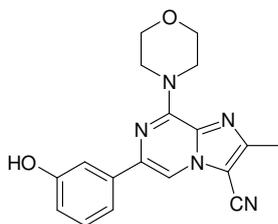
5 Ejemplo B11

Preparación del producto final 2-30



10 A una solución agitada del producto final 2-27 (70 mg, 0,2165 mmol) en DCM (1,3 ml), se añadió a t.a. el complejo de fluoruro de boro-sulfuro de dimetilo (0,226 ml, 2,151 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 24 h. Se añadió una cantidad adicional del complejo de fluoruro de boro-sulfuro de dimetilo (2,1 ml), y la mezcla se agitó a t.a. durante 48 h más. Se añadió una solución saturada de NaHCO₃ y la mezcla se extrajo con DCM/MeOH, 90:1. La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía Biotage eluyendo con gradiente de DCM/MeOH, de 100 % a 50:50. Las fracciones deseadas se recogieron para obtener 20 mg del producto deseado 2-30 como un sólido (R: 30 %).

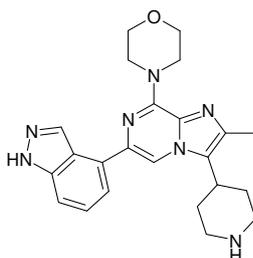
15 Preparación del producto final 2-88



20 A una solución agitada del producto final 2-62 (28 mg, 0,08 mmol) en DCM (1,5 ml) se añadió a t.a. el complejo de trifluoruro de boro-sulfuro de dimetilo (0,084 ml, 0,8 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 24 h. Se añadió una cantidad adicional del complejo de fluoruro de boro-sulfuro de dimetilo (total de 0,3 ml), y la mezcla se agitó a t.a. durante 48 h más. Después, se añadió THF (1 ml) y la mezcla se calentó a 50 $^{\circ}$ C durante 53 h. Se añadió una solución saturada de NaHCO₃ y la mezcla se extrajo con DCM/MeOH, 90:1. La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía Biotage eluyendo con un gradiente de DCM/MeOH, de 100 % a 95:5. Las fracciones deseadas se recogieron para obtener 7 mg del producto deseado 2-88 como un sólido (R: 26 %).

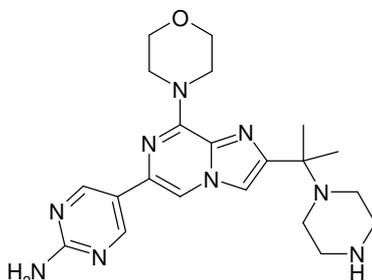
25 Ejemplo B12

Preparación del producto final 2-57



5 El producto final 2-47 (174 mg, 0,34 mmol) se disolvió en MeOH (7 ml) y se añadió Amberlyst 15 (1 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y se filtró. La resina se suspendió en MeOH/NH₃ 7N y se agitó 10 min y la fase orgánica se recogió. El disolvente se evaporó y el residuo se precipitó con MeOH, y luego se purificó por HPLC para obtener 9 mg del producto final 2-57 como la sal formiato.

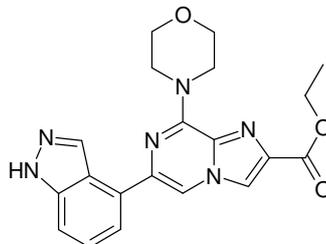
Preparación del producto final 2-236



10 Al producto final 2-232 (12 mg, 0,023 mmol) se añadió una solución 4 M de HCl en dioxano (1 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 3 h. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía en columna (cartucho Isolute SCX-2, MeOH a NH₃ 7 N en MeOH), para dar el producto final 2-236 (9 mg, 92 %).

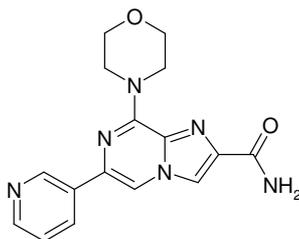
Ejemplo B13

Preparación del producto final 2-52



15 A una mezcla de reacción del intermedio I-12 (150 mg, 0,42 mmol), clorhidrato del ácido indazol-4-borónico (0,93 mmol, 0,150 mg), y PdCl₂(dppf).DCM (35 mg, 0,042 mmol) en DME (2 ml), se añadió una solución saturada de carbonato de potasio (0,5 ml). La mezcla se calentó a 130 °C bajo irradiación de microondas durante 10 min. Apareció un precipitado que se filtró, se lavó con DCM y se secó. El sólido resultante (0,160 mg, R: 96 %) es el compuesto final esperado 2-52 y se usó en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional.

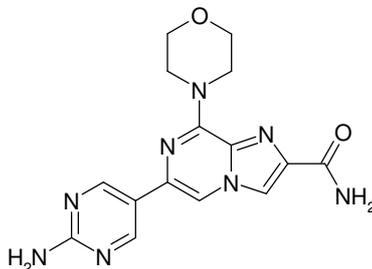
Preparación del producto final 2-92



20 El intermedio I-30 (100 mg, 0,31 mmol) se disolvió en DME (2 ml) y se añadió ácido piridin-3-borónico (45 mg, 0,37 mmol), K₂CO₃ (127 mg, 0,92 mmol), PdCl₂(dppf).DCM y agua (1 ml). La mezcla de reacción se calentó bajo irradiación de microondas a 130 °C durante 1h. El material volátil se eliminó al vacío y el residuo se purificó por

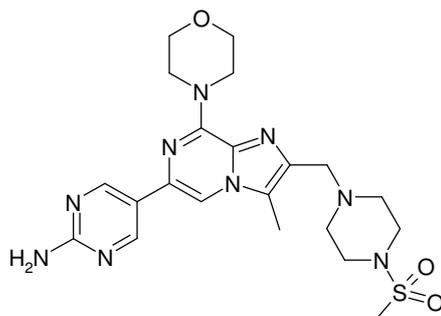
cromatografía ultrarrápida (DCM-MeOH, 95:5 a 90:10). El producto obtenido se precipitó en MeOH produciendo el producto final 2-92 como un sólido blanquecino (96 mg, 97 %).

Preparación del producto final 2-93



- 5 El intermedio I-30 (100 mg, 0,31 mmol) se disolvió en DME (2 ml) y se añadió éster de pinacol del ácido 2-aminopirimidin-5-borónico (81 mg, 0,37 mmol), K_2CO_3 (127 mg, 0,92 mmol), $PdCl_2(dppf) \cdot DCM$ y agua (1 ml). La mezcla de reacción se calentó bajo irradiación de microondas a 130 °C durante 1 h. El material volátil se eliminó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (DCM-MeOH, 95:5 a 90:10). El producto obtenido se precipitó en MeOH produciendo el producto final 2-93 como un sólido blanquecino (96 mg, 97 %).

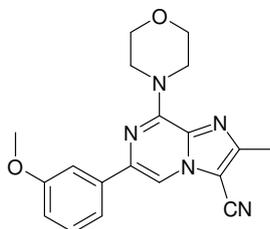
- 10 Preparación del producto final 2-165



- 15 El producto final 2-178 (50 mg, 0,087 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (0,3 ml) y se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (10 mg, 0,009 mmol), Cs_2CO_3 (57 mg, 0,174 mmol), ácido metilborónico (6 mg, 0,1 mmol) y agua (0,2 ml). La mezcla se calentó bajo irradiación de microondas a 140 °C durante 1 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó dos veces por cromatografía en columna-TLC en el Chromatotron (DCM:MeOH, 15:1). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron para obtener el compuesto final 2-165 (22 mg, 52 %).

Ejemplo B14

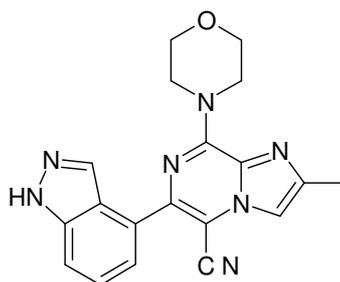
Preparación del producto final 2-62



- 20 A una solución del producto final 2-12 (0,087 mmol) en DMF seca (1 ml) se añadió cianuro de cinc (0,091 mmol), tris(dibencilideno)acetona)dipaladio (Pd_2dba_3) (0,004 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno (DPPF) (0,011 mmol). La mezcla se calentó a 140 °C durante 1h bajo irradiación de microondas. La solución se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y una solución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida, eluyente: CH_2Cl_2 -AcOEt/ CH_2Cl_2 , 1:100-1:50, para obtener 22,9 mg como un sólido blanco del compuesto 2-62.

- 25

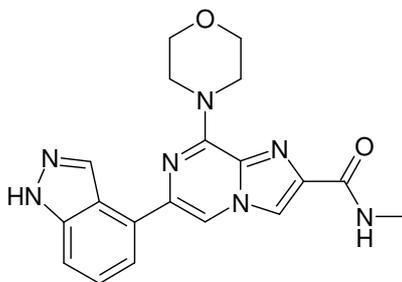
Preparación del producto final 2-36



- 5 Una mezcla del producto final 2-73 (38 mg, 0,163 mmol), $Zn(CN)_2$ (10 mg, 0,087 mmol), difenilfosinaferroceno (6 mg, 0,01 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (4 mg, 0,004 mmol) en DMF (0,5 ml), se calentó 1 h a 120 °C bajo irradiación de microondas. Después se añadió más $Zn(CN)_2$ (10 mg, 0,087 mmol), dppf (6 mg, 0,01 mmol, 0,125 eq) y $Pd_2(dba)_3$ (4 mg, 0,004 mmol, 0,05 eq), y la mezcla se calentó 1,5 h a 120 °C bajo irradiación de microondas. Este exceso se añadió dos veces. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc y mezclas EtOAc/MeOH) y después por HPLC, para obtener 1,2 mg del producto deseado 2-36.

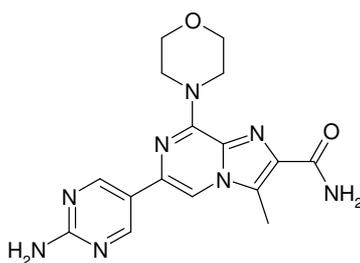
Ejemplo B15

Preparación del producto final 2-79



- 10 El producto final 2-52 (25 mg, 0,064 mmol) se suspendió en EtOH (1,5 ml) y se añadió metilamina (2 M en THF, 1,27 mmol, 0,7 ml). La mezcla de reacción se calentó en un tubo sellado a 100 °C durante 18h. La mezcla de reacción se adsorbió entonces directamente en sílice para su purificación por cromatografía en columna (5 % a 10 % de MeOH en DCM), produciendo 5 mg del producto final 2-79 como un sólido blanco (R: 21 %).

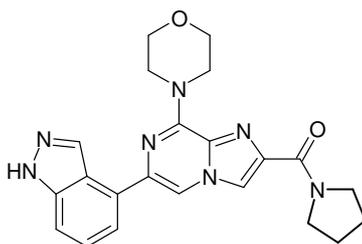
- 15 Preparación del producto final 2-217



- 20 El producto final 2-214 (300 mg, 0,78 mmol) se suspendió en MeOH/ NH_3 7N (10 ml) y se calentó bajo irradiación de microondas a 130 °C durante 24 h. La mezcla se evaporó y se purificó por cromatografía en columna (MeOH en DCM, 100:0 a 40:60) produciendo 80 mg del producto final 2-217 como un sólido blanco (R: 29 %).

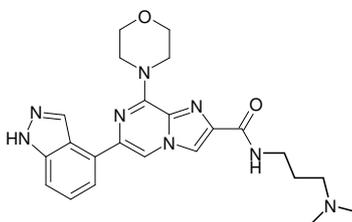
Ejemplo B16

Preparación del producto final 2-87



- 5 Se disolvió pirrolidina (0,54 mmol, 45 μ l) en EtOH (5 ml) en un tubo sellado, y se añadió AlMe_3 (0,54 mmol, 0,26 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 15 min y después se añadió el producto final 2-52 (0,27 mmol, 105 mg). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1 h y a 40 $^\circ\text{C}$ durante 4 h. Después de enfriar, la reacción se inactivó cuidadosamente con una solución saturada de NH_4Cl y se extrajo con CHCl_3 -iPrOH 1:1 (x3). La capa orgánica combinada se secó, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (DCM-MeOH, 96:4 a 90:10), produciendo el producto final 2-87 como un sólido blanco (15 mg, 13 %).

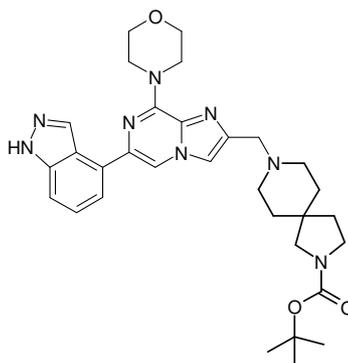
Preparación del producto final 2-139



- 10 El producto final 2-52 (0,127 mmol, 50 mg) se disolvió en EtOH (3 ml) y se añadió N,N-dimetil-1,3-propanodiamina (1,27 mmol, 0,16 ml) y AlMe_3 (1,27 mmol, 0,64 ml). La mezcla se calentó a 150 $^\circ\text{C}$ durante 3 días y bajo irradiación de microondas a 180 $^\circ\text{C}$ durante 1 h. Después de enfriar, la reacción se inactivó cuidadosamente con una solución saturada de NH_4Cl y se extrajo con DCM (x2). La capa orgánica combinada se secó, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (DCM-MeOH: NH_3 (7N); 100:0 a 80:20), produciendo el producto final 2-139 como un sólido blanco (18 mg, 31 %).
- 15

Ejemplo B17

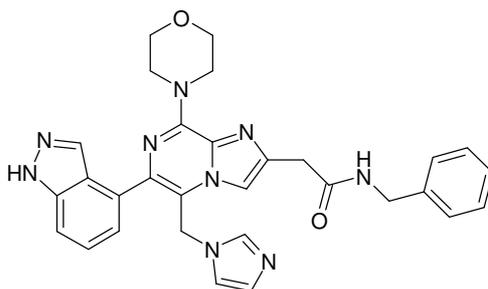
Preparación del producto final 2-97



- 20 Una mezcla del intermedio I-34 (100 mg, 0,28 mmol), AcOH (40 μ l, 0,52 mmol), clorhidrato del éster ter-butílico del ácido 2,8-diaza-espiro[4,5]decano-2-carboxílico (90 mg, 0,29 mmol) en DCE (5 ml), se agitó a t.a. durante 40 min. Después, se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (90 mg, 0,40 mmol) y la agitación se continuó durante 5h. La mezcla de reacción se inactivó agregando una solución acuosa 4N de KOH y se extrajo con EtOAc (x2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró, y el producto bruto (150 mg, 93 %) se usó en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional. Parte de este producto bruto (50 mg) se purificó adicionalmente por HPLC preparativa, produciendo el producto final 2-97 (13 mg).
- 25

Procedimiento B18

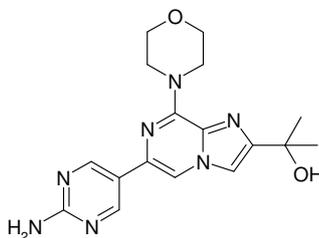
Preparación del producto final 2-155



5 Una mezcla de yodo (34 mg, 0,133 mmol), trifetilfosfina (29 mg, 0,111 mmol) e imidazol (9 mg, 0,133 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a t.a. durante 1h. Después, se añadió el producto final 2-144 (55 mg, 0,111 mmol) y la mezcla se agitó a 70 °C durante la noche. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó usando un sep-pack en un colector (DCM:MeOH, 92:8), para producir 10 mg del producto final 2-155 (16 %).

Procedimiento B19

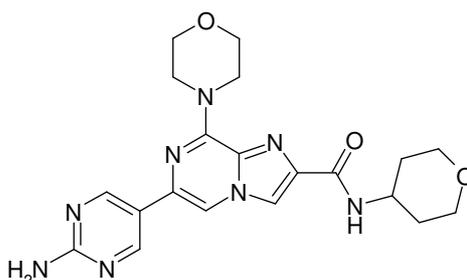
Preparación del producto final 2-177



10 El producto final 2-138 (0,3 g, 0,81 mmol) se suspendió en THF (6 ml) y se añadió lentamente MeMgCl (3M, 2,7 ml, 8,1 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h y después se inactivó cuidadosamente con H₂O. La mezcla resultante se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH, 95:5 a 85:15). El producto obtenido se precipitó con DCM y unas gotas de MeOH y se filtró, para producir el producto final 2-177 como un sólido amarillo (20 mg, 7 %). El filtrado se evaporó y se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH, 95:5 a 85:15) y por HPLC preparativa, para dar el producto final 2-177 como un sólido amarillo (38 mg, 13 %).

15 Procedimiento B20

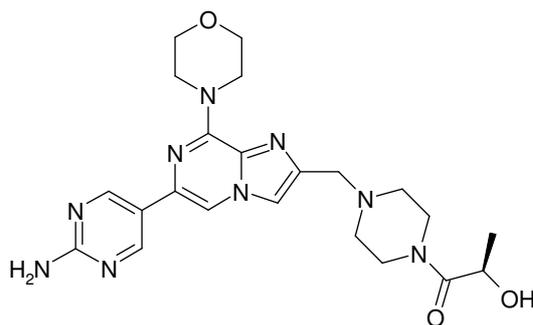
Preparación del producto final 2-191



20 A una solución del intermedio I-52 (50 mg, 0,146 mmol), BOP (78 mg, 0,176 mmol) y 4-aminotetrahidropirano.HCl (0,024 ml, 0,176 mmol) en DCM (1,5 ml), se añadió Et₃N (0,041 ml, 0,293 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 2h. Se añadió DCM y la mezcla se lavó con agua. La fase orgánica se secó, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH, 100:0 a 60:40) y por HPLC preparativa, para producir 4 mg (6 %) del producto final 2-191 como un sólido blanco.

Procedimiento B21

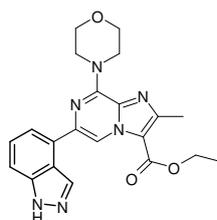
Preparación del producto final 2-234



5 El producto final 2-231 (40 mg, 0,078 mmol) se suspendió en metóxido de sodio (0,5 M en MeOH, 3 ml) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 45 min. Se añadió H₂O (3 ml), y la solución se acidificó ligeramente con HCl y se extrajo con n-BuOH. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por medio de Chromatotron (DCM:MeOH, 10:1). El residuo se disolvió en MeOH (4 ml), se añadió Amberlyst (0,3 g) y la mezcla se agitó a t.a. durante 2 h; se filtró y se lavó con MeOH. La resina se suspendió en NH₃/MeOH (7 N, 35 ml) y se agitó durante 1 h. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por medio de Chromatotron (DCM/MeOH, 10:1), para dar el producto final 2-234 como un sólido blanco (12 mg, 33 %).

Procedimiento B22

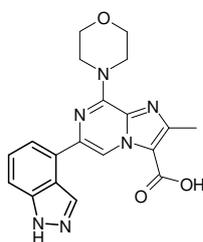
10 Preparación del producto final 2-237



15 El intermedio I-28 (500 mg, 1,540 mmol), clorhidrato del ácido indazol-4-borónico (3,387mmol, 672 mg) y PdCl₂(dppf).DCM (0,154 mmol, 127 mg) se suspendieron en una solución saturada de carbonato de sodio (1,5 ml) y 1,2-DME (7 ml). La mezcla se calentó bajo irradiación de microondas a 130 °C durante 10 min. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (DCM-MeOH, de 100:0 a 96:4), para obtener el producto final 2-237 como un sólido blanco (88 mg, R: 14 %).

Procedimiento B23

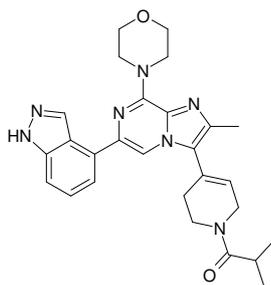
Preparación del producto final 2-238



20 El producto final 2-237 (88 mg, 0,217 mmol) se suspendió en MeOH (2 ml) y se trató con NaOH 2N (0,24 ml, 0,48 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 4 h. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en EtOAc, se trató con AcOH y se lavó con agua. La capa orgánica se secó, se filtró y se evaporó, para dar el producto final 2-238 (82 mg, 100 %).

25 Procedimiento B24

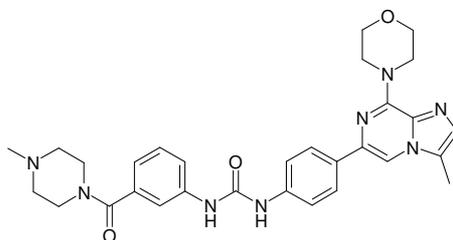
Preparación del producto final 2-241



5 A una solución del producto final 2-44 (50 mg, 0,12 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,031 ml, 0,181 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se añadió cloruro de isobutirilo (0,014 ml, 0,132 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 4 h y se evaporó. Se añadió H₂O y la mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó, para producir el producto final 2-241 (51 mg, 87 %).

Procedimiento B25

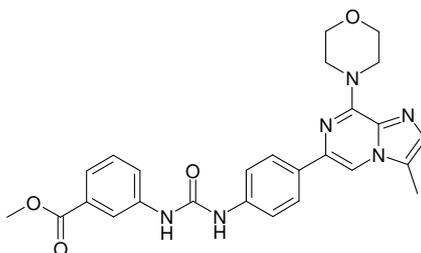
Preparación del producto final 2-243



10 Una mezcla del compuesto final 2-245 /intermedio 1-69 (62 mg, 0,13 mmol), 1-metilpiperazina (0,019 ml, 0,17 mmol), TEA (0,024 ml, 0,17 mmol), HOBt (26 mg, 0,17 mmol) y EDCI (33 mg, 0,17 mmol) en THF (1 ml), se agitó a t.a. durante la noche y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Isolute 5 g; MeOH:DCM, 1:99 a 20:80 y Flash-NH2 5 g; MeOH:DCM, 0:100 a 2:98), para dar el producto final 2-243 como un sólido blanco (49 mg, 67 %).

Procedimiento B26

15 Preparación del producto final 2-245



20 A una solución del intermedio 1-69 (50 mg, 0,16 mmol) en DCM (1,3 ml) se añadió 4-isocianatobenzoato de metilo (31 mg, 0,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 5 h. Se añadió ciclohexano y la mezcla se filtró para dar el producto final 2-245 (46 mg) como un sólido beige. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna (Isolute 5 g; MeOH:DCM, 0:100 a 5:95), para dar el producto final 2-245 como un sólido amarillo claro (25 mg). Rendimiento total: 91 %.

Procedimiento general

25 La medición de HPLC se hizo usando un HP 1100 de Agilent Technologies, que comprende una bomba (binaria) con desgasificador, un automuestreador, un horno de columna, un detector de arreglo de diodo (DAD) y una columna como se especifica a continuación en los procedimientos respectivos. El flujo de la columna se derivó hacia un espectrómetro EM. El detector de EM se configuró con una fuente de ionización por electropulverización o API/APCI. Se usó nitrógeno como gas nebulizador. La temperatura de la fuente se mantuvo a 150 °C. La adquisición de datos se hizo con el programa informático ChemStation LC/MSD quad.

Procedimiento 1

30 La HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna RP-C18 Gemini (150 x 4,6 mm, 5 um); 10 min de gradiente

lineal de 50-100 % de acetonitrilo en agua + 100 % acetonitrilo en agua 2 min): 210 nm y 254 o DAD.

Procedimiento 2

5 La HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna Gemini-NX C18 (100 x 2,0 mm; 5 μ m), Disolvente A: agua con el 0,1 % de ácido fórmico; Disolvente B: acetonitrilo con el 0,1 % de ácido fórmico. Gradiente: 5 % de B a 100 % de B en 8 min a 50 $^{\circ}$ C, DAD.

Procedimiento 3

La HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna Gemini-NX C18 (100 x 2,0 mm; 5 μ m), Disolvente A: agua con el 0,1 % de ácido fórmico; Disolvente B: acetonitrilo con el 0,1 % de ácido fórmico. Gradiente: 5 % de B a 40 % de B en 8 min a 50 $^{\circ}$ C, DAD.

10 Procedimiento 4

La HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna Gemini-NX C18 (100 x 2,0 mm; 5 μ m), Disolvente A: agua con 0,1 % de ácido fórmico; Disolvente B: acetonitrilo con el 0,1 % de ácido fórmico. Gradiente: 0 % de B a 30 % de B en 8 min a 50 $^{\circ}$ C, DAD.

Procedimiento 5

15 La HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna Gemini C18 (50 x 2,0 mm; 3 μ m), Disolvente A: agua con el 0,1 % de ácido fórmico; Disolvente B: acetonitrilo con el 0,1 % de ácido fórmico. Gradiente: 10 % de B a 95 % de B en 4 min a 50 $^{\circ}$ C, DAD.

Tabla 4: Datos analíticos y actividad sobre PI3K α - t_R significa tiempo de retención (en minutos), [M+H]⁺ significa la más protonada del compuesto, procedimiento se refiere al procedimiento usado para (CL)EM.

La actividad biológica sobre PI3K α de determinados ejemplos se representa en la Tabla 4 por medio de resultados semicuantitativos: $CI_{50} > 1\mu M$ (+), $CI_{50} < 100\text{ nM}$ (+++), $100\text{ nM} < CI_{50} < 1\mu M$ (++) . También se representa en la Tabla 4 la actividad biológica sobre PI3K α de determinados ejemplos por medio de resultados cuantitativos.

20

Comp. N ^o .	t_R	[M+1] ⁺	Proc.	CI_{50} PI3K α (μM)	RMN de ¹ H (300 MHz; δ en ppm, J en Hz)
2-01	4,882	369,1	1	0,158 (++)	DMSO δ 9,52 (s, 1H), 8,49 (d, $J = 16,6$, 2H), 7,32 (m, 3H), 6,78 (dd, $J = 7,9$, 1,5, 1H), 4,32 (dt, $J = 13,0$, 6,4, 6H), 3,80 (m, 4H), 1,32 (t, $J = 7,1$, 3H),
2-02	9,199	341,1	1	19	DMSO δ 9,58 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,15 (t, $J = 7,8$, 1H), 6,69 (d, $J = 7,8$, 1H), 4,22 (m, 4H), 3,72 (m, 4H),
2-03	10,433	325,1	1	10	DMSO) δ 10,01 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,25 (t, $J = 7,8$, 1H), 6,78 (d, $J = 7,6$, 1H), 4,32 (s, 4H), 3,81 (s, 4H),
2-04	8,396	327,1	1	0,639 (++)	RMN de ¹ H (300 MHz, DMSO) δ 9,46 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,23 (t, $J = 7,9$, 1H), 6,75 (d, $J = 7,8$, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,23 (m, 4H), 3,78 (m, 4H),
2-05	7,277	495,3	1	0,476	DMSO δ 9,48 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,24 (d, $J = 7,7$, 1H), 6,74 (d, $J = 7,5$, 1H), 4,23 (m, 4H), 3,78 (m, 4H), 3,62 (s, 2H), 3,35 (m, 4H), 2,40 (m, 4H), 1,38 (s, 9H),

ES 2 475 091 T3

(continuación)

Comp. Nº.	t _R	[M+1] ⁺	Proc.	Cl ₅₀ PI3K α (μ M)	RMN de ¹ H (300 MHz; δ en ppm, <i>J</i> en Hz)
2-06	4,707	437,2	1	0,451 (++)	DMSO δ 9,48 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,36 (dd, <i>J</i> = 11,7, 5,0, 2H), 7,22 (t, <i>J</i> = 7,9, 1H), 6,74 (dd, <i>J</i> = 7,9, 1,6, 1H), 4,23 (m, 4H), 3,77 (m, 4H), 3,62 (s, 2H), 3,40 (m, 4H), 2,41-2,39 (m, 4H), 1,96 (s, 3H),
2-07	4,577	409,2	1	27	DMSO δ 9,48 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,37 (dd, <i>J</i> = 12,2, 5,0, 2H), 7,22 (t, <i>J</i> = 7,9, 1H), 6,74 (d, <i>J</i> = 9,5, 1H), 4,24 (m, 4H), 3,78 (m, 4H), 3,58 (s, 2H), 2,42-2,31 (m, 4H), 2,14 (s, 4H), 1,39 (s, 3H),
2-08	4,714	409,2	1	0,54 (++)	DMSO δ 9,48 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,38 (dd, <i>J</i> = 11,8, 5,0, 2H), 7,23 (t, <i>J</i> = 7,9, 1H), 6,75 (dd, <i>J</i> = 8,0, 1,7, 1H), 4,24 (m, 4H), 3,78 (m, 4H), 3,69 (s, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,64 (t, <i>J</i> = 5,3, 2H),
2-09	4,601	396,2	1	0,444 (++)	DMSO δ 9,48 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,22 (t, <i>J</i> = 7,9, 1H), 6,74 (dd, <i>J</i> = 7,5, 2,0, 1H), 4,24 (m, 4H), 3,78 (m, 4H), 3,58 (m, 6H), 2,45 (m, 4H),
2-10	4,409	473,2	1	0,037 (+++)	DMSO δ 9,48 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,37 (dd, <i>J</i> = 11,9, 4,9, 2H), 7,23 (t, <i>J</i> = 7,8, 1H), 6,75 (dd, <i>J</i> = 7,9, 1,7, 1H), 4,24 (m, 4H), 3,78 (m, 4H), 3,67 (s, 2H), 3,12 (m, 4H), 2,87 (s, 3H), 2,56 (m, 4H),
2-11	6,401	487	1	0,044	DMSO δ 9,51 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,25 (t, <i>J</i> = 7,8, 1H), 6,77 (d, <i>J</i> = 8,1, 1H), 4,25 (s, 6H), 3,80 (s, 6H), 3,22 (s, 4H), 2,92 (s, 3H),
2-12	5,599	397,1	1	++	CDCl ₃ δ 7,67 (d, <i>J</i> = 0,7, 1H), 7,35 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 6,95 (ddd, <i>J</i> = 8,2, 2,6, 0,9 Hz, 1H), 4,28 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 3,84 (m, 4H), 2,46 (s, 3H),
2-13	7,691	365,1	1	0,108 (++)	DMSO δ 9,53 (s, 1H), 8,50 (d, <i>J</i> = 13,9, 2H), 7,38 (dd, <i>J</i> = 9,6, 4,9, 2H), 7,26 (t, <i>J</i> = 7,8, 1H), 6,79 (dd, <i>J</i> = 7,9, 1,6, 1H), 4,25 (m, 4H), 3,80 (m, 4H),
2-14	7,025	337	1	0,34 (++)	DMSO δ 9,46 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,37 (dd, <i>J</i> = 12,3, 5,0, 2H), 7,21 (t, <i>J</i> = 7,9, 1H), 6,73 (dd, <i>J</i> = 7,9, 1,6, 1H), 4,21 (m, 4H), 3,77 (m, 4H), 2,03 (ddd, <i>J</i> = 13,2, 8,3, 4,9, 1H), 0,92 (m, 2H), 0,79 (m, 2H),
2-15	3,131	447,2	1	0,741 (++)	DMSO δ 13,25 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,67 (d, <i>J</i> = 6,8, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 4,29 (s, 4H), 4,08 (s, 2H), 3,82 (s, 4H), 3,70 (s, 2H), 2,48 (s, 4H), 2,28 (s, 3H),
2-16	4,152	511,2	1	0,254 (++)	DMSO δ 13,24 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,67 (d, <i>J</i> = 7,0, 1H), 7,58 (d, <i>J</i> = 8,3, 1H), 7,45 (t, <i>J</i> = 7,7, 1H), 4,29 (s, 6H), 3,82 (s, 6H), 3,23 (s, 4H), 2,92 (s, 3H),
2-17	3,171	497,20	1	0,095	DMSO δ 13,20 (s, 1H), 8,58 (d, <i>J</i> = 15,8, 2H), 7,99 (d, <i>J</i> = 37,6, 1H), 7,52 (m, 3H), 4,27 (d, <i>J</i> = 4,4, 4H), 3,81 (m, 4H), 3,70 (s, 2H), 3,14 (t, <i>J</i> = 9,4, 4H), 2,87 (s, 3H), 2,58 (s, 4H),

(continuación)

Comp. Nº.	t _R	[M+1] ⁺	Proc.	Cl ₅₀ PI3Kα (μM)	RMN de ¹ H (300 MHz; δ en ppm, J en Hz)
2-18	3,745	432,5	1	0,182 (++)	DMSO δ 8,64 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,66 (d, J = 7,1, 1H), 7,58 (d, J = 8,3, 1H), 7,44 (m, 1H), 4,89 (s ancho, 1H), 4,28 (s ancho, 4H), 4,07 (s ancho, 1H), 3,81 (s ancho, 4H), 3,70 (s ancho, 1H), 2,92 (s ancho, 4H) (rotámeros observados)
2-19	4,151	361,2	1	0,438	DMSO δ 13,26 (s, 1H), 8,53 (s, 3H), 7,79 (s, 1H), 7,62 (d, J = 7,1, 1H), 7,55 (d, J = 8,2, 1H), 7,42 (d, J = 7,5, 1H), 4,24 (s, 4H), 3,79 (s, 4H), 2,06 (m, 1H), 0,94 (m, 2H), 0,81 (m, 2H),
2-20	4,63	389,10	1	1,8	DMSO δ 13,26 (s, 1H), 8,59 (m, 3H), 7,67 (d, J = 7,1, 1H), 7,60 (d, J = 8,3, 1H), 7,45 (m, 1H), 4,28 (s, 4H), 3,82 (m, 4H),
2-21	5,25	364,1	1	-	DMSO δ 13,20 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,61 (d, J = 7,1, 1H), 7,52 (d, J = 8,2, 1H), 7,39 (m, 2H), 4,27 (s, 4H), 3,75 (s, 4H),
2-22	6,72	346	1	0,618 (++)	DMSO δ 13,19 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,61 (d, J = 7,1, 1H), 7,53 (d, J = 8,2, 1H), 7,38 (t, J = 7,7, 1H), 4,21 (s, 4H), 3,75 (m, 4H),
2-23	5,438	311,1	1	0,096 (+++)	DMSO δ 9,45 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,69 (d, J = 0,7, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,22 (t, J = 7,9, 1H), 6,74 (dd, J = 8,0, 1,6, 1H), 4,23 (m, 4H), 3,78 (m, 4H),
2-24	5,576	335,1	1	2,6 (+)	DMSO δ 13,19 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,64 (d, J = 7,1, 1H), 7,54 (d, J = 8,2, 1H), 7,42 (m, 1H), 4,26 (m, 4H), 3,80 (m, 4H), 2,37 (s, 3H),
2-25	6,033	334,1	1	10	DMSO δ 11,18 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,05 (d, J = 0,7, 1H), 7,70 (d, J = 0,7, 1H), 7,58 (d, J = 1,4, 2H), 7,37 (m, 1H), 6,43 (m, 1H), 4,26 (m, 4H), 3,80 (m, 4H), 2,35 (m, 3H),
2-26	3,350	296,1	1	10	DMSO δ 9,09 (m, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,48 (dd, J = 4,8, 1,6, 1H), 8,24 (m, 1H), 7,64 (d, J = 0,8, 1H), 7,40 (ddd, J = 8,0, 4,7, 0,7, 1H), 4,19 (m, 4H), 3,71 (m, 4H), 2,29 (s, 3H),
2-27	4,651	326,1	1	3,9 (+)	DMSO δ 8,78 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 4,24 (d, J = 4,4, 4H), 3,90 (s, 3H), 3,77 (m, 4H), 2,36 (s, 3H),
2-28	5,758	388,1	1	50	DMSO δ 9,89 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,72 (d, J = 7,7, 1H), 7,45 (t, J = 7,9, 1H), 7,26 (d, J = 7,9, 1H), 4,32 (s, 4H), 3,85 (d, J = 4,4, 4H), 3,08 (s, 3H), 2,41 (s, 3H),

(continuación)

Comp. Nº.	t _R	[M+1] ⁺	Proc.	Cl ₅₀ PI3Kα (μM)	RMN de ¹ H (300 MHz; δ en ppm, J en Hz)
2-29	4,843	367,2	1	3	DMSO δ 8,62 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,3, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,2, 3H), 6,03 (s, 1H), 4,22 (s, 4H), 3,77 (s, 4H), 2,65 (d, J = 3,5, 3H), 2,34 (s, 3H),
2-30	3,726	312,1	1	0,235 (++)	DMSO δ 9,97 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,09 (d, J = 2,4, 1H), 7,70 (d, J = 3,5, 2H), 4,24 (d, J = 4,5, 4H), 3,78 (m, 4H), 2,35 (s, 3H),
2-31	3,512	296,1	1	10	DMSO δ 8,69 (s, 1H), 8,56 (d, J = 5,9, 2H), 7,87 (d, J = 6,0, 2H), 7,66 (s, 1H), 4,20 (m, 4H), 3,71 (m, 4H), 2,30 (s, 3H),
2-32	RMN			-	CDCl ₃ δ 7,84 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,42 (d, J = 7,9, 1H), 7,31 (t, J = 7,9, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,87 (dd, J = 8,1, 1,8, 1H), 4,32 (m, 4H), 3,88 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 2,41 (s, 3H),
2-33	4,509	330,1	1	-	CDCl ₃ δ 8,62 (dd, J = 4,6, 1,6, 2H), 7,68 (dd, J = 4,5, 1,6, 2H), 7,55 (m, 1H), 4,20 (m, 4H), 3,79 (dd, J = 10,4, 5,7, 4H), 2,38 (t, J = 0,5, 3H),
2-34	5,260	330,1	1	-	CDCl ₃ δ 8,99 (d, J = 1,8, 1H), 8,55 (dd, J = 4,8, 1,6, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,50 (d, J = 0,6, 1H), 7,31 (m, 1H), 4,22 (m, 4H), 3,80 (m, 4H), 2,40 (d, J = 0,5, 3H),
2-35	4,78	324,1	2	-	DMSO δ 8,57 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,97 (d, J = 7,4, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,47 (t, J = 7,3, 3H), 7,37 (t, J = 7,2, 1H), 4,31 (s, 4H), 3,80 (d, J = 4,4, 4H),
2-36	4,31	360,1	2	-	MeOD δ 8,26 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,9, 1H), 7,62 (d, J = 7,1, 2H), 7,52 (d, J = 8,2, 1H), 4,54 (m, 4H), 3,86 (m, 4H), 2,47 (s, 3H),
2-37	3,37	395,20	1	++	DMSO δ 9,45 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,42 (d, J = 6,9, 2H), 7,23 (m, 2H), 6,75 (d, J = 7,4, 1H), 4,26 (m, 4H), 3,77 (m, 4H), 3,02 (m, 4H), 2,56 (m, 4H), 2,27 (s, 3H),
2-38	3,06	419,2	1	++	CDCl ₃ δ 10,16 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,55 (d, J = 6,6, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 4,32 (m, 4H), 3,84 (m, 4H), 3,07 (m, 4H), 2,59 (s, 4H), 2,34 (s, 3H),
2-39	4,12	459,20	1	++	DMSO δ 9,46 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,23 (t, J = 7,8, 1H), 6,76 (d, J = 7,3, 1H), 4,27 (s, 4H), 3,77 (s, 4H), 3,38 (s, 4H), 3,13 (s, 4H), 2,98 (s, 3H),
2-40	2,90	381,20	1	++	DMSO δ 9,45 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 6,75 (d, J = 8,8, 1H), 4,26 (s, 4H), 3,77 (m, 4H), 2,93 (s, 8H),
2-41	6,065	483,2	1	++	DMSO δ 13,20 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,61 (dd, J = 7,1, 0,6, 1H), 7,57 (d, J = 8,3, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,40 (d, J = 3,8, 1H), 4,30 (s, 4H), 3,80 (m, 4H), 3,37 (m, 4H), 3,17 (m, 4H), 2,98 (s, 3H),

(continuación)

Comp. Nº.	t _R	[M+1] ⁺	Proc.	Cl ₅₀ PI3Kα (μM)	RMN de ¹ H (300 MHz; δ en ppm, J en Hz)
2-42	7,644	413,1	1	-	DMSO δ 13,22 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,61 (dd, J = 16,1, 7,7, 2H), 7,43 (t, J = 7,7, 1H), 4,27 (s, 4H), 3,80 (s, 4H), 2,38 (s, 3H),
2-43	8,144	516,3	1	-	DMSO δ 13,12 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,51 (dd, J = 11,0, 7,7, 2H), 7,34 (m, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,21 (s, 4H), 4,03 (s, 2H), 3,74 (s, 4H), 3,57 (s, 2H), 2,38 (s, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,38 (s, 9H),
2-44	3,836	416,2	1	0,731 (++)	DMSO δ 13,13 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,35 (t, J = 7,8, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,21 (s, 4H), 3,74 (m, 4H), 3,39 (s, 2H), 2,93 (s, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,23 (s, 2H),
2-45	7,145	430,2	1	-	DMSO δ 8,33 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,51 (d, J = 5,0, 1H), 7,49 (d, J = 6,2, 1H), 7,35 (dd, J = 8,3, 7,1, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,21 (m, 4H), 3,73 (m, 4H), 3,11 (s, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,38 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,27 (s, 3H),
2-46	6,306	494,2	1	-	DMSO δ 13,25 (bs, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,56 (t, J = 7,0, 2H), 7,41 (dd, J = 8,3, 7,2, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,25 (m, 4H), 3,98 (d, J = 2,6, 2H), 3,81 (m, 4H), 3,49 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,55 (m, 2H), 2,36 (s, 3H),
2-47	7,661	518,3	1	-	DMSO δ 13,17 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,62 (d, J = 7,1, 1H), 7,56 (d, J = 8,2, 1H), 7,42 (m, 1H), 4,26 (s, 4H), 4,09 (d, J = 12,2, 2H), 3,79 (s, 4H), 3,47 (s, 1H), 2,95 (s, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,80 (s, 4H), 1,42 (s, 9H),
2-48	3,697	359,1	1	-	CDCl ₃ δ 7,57 (d, J = 0,7, 1H), 7,36 (m, 3H), 6,95 (dt, J = 6,5, 2,6, 1H), 4,28 (m, 4H), 3,87 (m, 7H), 2,47 (d, J = 0,5, 3H),
2-49	1,596	345,1	1	++	DMSO δ 9,54 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,25 (t, J = 8,1, 1H), 7,15 (dd, J = 5,1, 3,0, 2H), 6,80 (m, 1H), 4,17 (m, 4H), 3,74 (m, 4H), 2,39 (s, 3H),
2-50	2,33	474,2	2	0,001	DMSO δ 8,77 (s, 2H), 8,41 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 6,83 (s, 2H), 4,22 (d, J = 4,5, 4H), 3,77 (m, 4H), 3,66 (s, 2H), 3,11 (d, J = 4,8, 4H), 2,87 (s, 3H), 2,55 (s, 4H),
2-51	4,95	405,2	1	-	DMSO δ 13,21 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,59 (dd, J = 16,1, 7,7, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 4,30 (s, 4H), 3,79 (m, 4H), 2,94 (m, 8H),
2-52	RMN			0,676	DMSO δ 8,66 – 8,32 (m, 2H), 7,74 – 7,15 (m, 3H), 4,29 (d, J = 7,3, 5H), 3,76 (s, 4H), 1,25 (t, J = 15,7, 3H),
2-53	RMN			-	CDCl ₃ δ 7,67 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 6,95 (ddd, J = 8,2, 2,6, 0,9 Hz, 1H), 4,28 (m, 4H), 3,87 (s, 3H), 3,85 (m, 4H), 2,46 (s, 3H),
2-54	1,42	369,1	2	0,266 (++)	CDCl ₃ δ 10,06 (s, 1H), 8,19 (d, J = 0,6, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,50 (m, 3H), 4,30 (m, 4H), 3,83 (m, 4H), 2,49 (m, 3H),

(continuación)

Comp. Nº.	t _R	[M+1] ⁺	Proc.	Cl ₅₀ PI3Kα (μM)	RMN de ¹ H (300 MHz; δ en ppm, J en Hz)
2-55	1,43	413,0	2	12	CDCl ₃ δ 8,13 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,54 (dt, J = 7,2, 3,6, 1H), 7,47 (m, 2H), 4,29 (m, 4H), 3,86 (m, 4H), 2,49 (s, 3H),
2-56	4,192	422,0	2	0,253	CDCl ₃ δ 9,10 (d, J = 1,8, 1H), 8,54 (dd, J = 4,8, 1,6, 1H), 8,16 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,31 (dd, J = 7,9, 4,4, 1H), 4,25 (m, 4H), 3,80 (m, 4H), 2,40 (s, 3H),
2-57	3,89	418,2	1	0,144 (++)	DMSO δ 8,50 (d, J = 0,7, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,63 (d, J = 7,0, 1H), 7,56 (d, J = 8,3, 1H), 7,42 (dd, J = 8,2, 7,2, 1H), 4,27 (m, 4H), 3,79 (m, 4H), 3,51 (t, J = 12,2, 1H), 3,25 (dd, J = 15,8, 8,2, 2H), 2,95 (t, J = 11,7, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,15 (t, J = 11,6, 2H), 1,82 (m, 2H),
2-58	2,80	432,2	2	++	DMSO δ 8,50 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,20 (d, J = 7,4, 2H), 7,63 (d, J = 7,1, 1H), 7,55 (t, J = 9,4, 1H), 7,43 (dd, J = 8,2, 7,3, 1H), 4,26 (m, 4H), 3,79 (m, 4H), 3,33 (t, J = 12,3, 1H), 3,17 (d, J = 11,2, 2H), 2,57 (t, J = 11,1, 2H), 2,49 (s, 4H), 2,44 (s, 3H), 2,12 (m, 2H), 1,86 (d, J = 12,1, 2H),
2-59	6,37	496,2	1	-	DMSO δ 13,17 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,63 (d, J = 7,1, 1H), 7,56 (d, J = 8,3, 1H), 7,43 (dd, J = 8,2, 7,2, 1H), 4,27 (s, 4H), 3,80 (m, 4H), 3,72 (d, J = 11,5, 2H), 2,98 (d, J = 13,4, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,96 (s, 4H),
2-60	4,70	4,97	2	++	DMSO δ 13,19 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,1, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,38 (dd, J = 7,1, 1,0, 1H), 4,19 (m, 4H), 3,76 (m, 4H), 3,14 (m, 4H), 2,88 (s, 3H), 2,59 (m, 4H),
2-61	3,14	488,2	2	4,5	CDCl ₃ δ 8,71 (d, J = 2,4, 1H), 8,08 (dd, J = 8,6, 2,5, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,83 (d, J = 8,7, 1H), 4,37 (m, 4H), 4,00 (s, 3H), 3,90 (m, 4H), 3,77 (s, 2H), 3,30 (m, 4H), 2,80 (s, 3H), 2,71 (m, 4H),
2-62	2,28	350,1	2	-	CDCl ₃ δ 7,99 (s, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,37 (t, J = 8,1, 1H), 6,95 (m, 1H), 4,35 (m, 4H), 3,89 (m, 7H), 2,57 (s, 3H),
2-63	7,53	561,3	1	-	DMSO δ 13,25 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,09 (d, J = 7,7, 1H), 7,62 (d, J = 7,1, 1H), 7,58 (d, J = 8,3, 1H), 7,44 (dd, J = 8,1, 7,4, 1H), 4,33 – 4,21 (m, 4H), 4,13 – 4,00 (m, 1H), 3,93 (d, J = 13,1, 2H), 3,86 – 3,76 (m, 4H), 2,98 – 2,85 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,89 (d, J = 10,2, 2H), 1,55 – 1,42 (m, 2H), 1,41 (s, 9H),

(continuación)

Comp. Nº.	t _R	[M+1] ⁺	Proc.	Cl ₅₀ PI3Kα (μM)	RMN de ¹ H (300 MHz; δ en ppm, J en Hz)
2-64	2,94	461,2	2	+	DMSO δ 13,27 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,58 – 8,48 (m, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,32 (d, J = 7,5, 1H), 8,28 – 8,20 (m, 1H), 7,63 (d, J = 7,1, 1H), 7,59 (d, J = 8,3, 1H), 7,45 (dd, J = 8,2, 7,2, 1H), 4,32-4,24 (m, 4H), 4,20 - 4,10 (m, 1H), 3,86 – 3,78 (m, 4H), 3,15 - 3,00 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,16 – 2,03 (m, 2H), 1,85 – 1,68 (m, 2H), Faltan dos protones, muy probablemente debajo de la señal del agua,
2-65	0,37	488,2	2	+	CDCl ₃ δ 8,71 (d, J = 1,7, 1H), 8,31 (d, J = 2,8, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 2,7, 1,8, 1H), 7,51 (s, 1H), 4,38 (m, 4H), 3,96 (s, 3H), 3,91 (m, 4H), 3,77 (s, 2H), 3,30 (m, 4H), 2,80 (s, 3H), 2,72 (m, 4H),
2-66	0,367	473,2	2	0,169	DMSO δ 8,51 (d, J = 2,1, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,90 (dd, J = 8,7, 2,4, 1H), 7,76 (s, 1H), 6,50 (d, J = 8,6, 1H), 6,10 (s, 2H), 4,22 (s, 4H), 3,78 (d, J = 4,6, 4H), 3,65 (s, 2H), 3,11 (s, 4H), 2,87 (s, 3H), 2,54 (d, J = 8,2, 4H),
2-67	3,44 y 3,99	489,2	2	++	DMSO δ 9,12 (s, 2H), 8,57 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 4,25 (d, J = 4,4, 4H), 3,97 (s, 3H), 3,77 (m, 4H), 3,68 (s, 2H), 3,11 (d, J = 4,8, 4H), 2,87 (s, 3H), 2,56 (s, 4H),
2-68	2,54 y 2,64	500,2	2	11	DMSO δ 8,65 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,5, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8,5, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 4,27 (s, 4H), 3,79 (m, 4H), 3,68 (s, 2H), 3,12 (s, 4H), 2,87 (s, 3H), 2,56 (s, 4H),
2-69	2,75	512,2	2	-	DMSO δ 10,47 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,80 (d, J = 5,5, 1H), 7,78 (m, 1H), 6,88 (d, J = 8,0, 1H), 4,23 (d, J = 4,5, 4H), 3,78 (m, 4H), 3,66 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,11 (d, J = 4,7, 4H), 2,87 (s, 3H), 2,56 (s, 4H),
2-70	3,18	514	2	-	DMSO δ 11,25 (s, 1H), 8,24 (d, J = 2,1, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,02 (dd, J = 11,2, 8,8, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,21 (s, 4H), 3,78 (m, 4H), 3,69 (s, 2H), 3,12 (s, 4H), 2,87 (s, 3H), 2,57 (s, 4H),
2-71	4,15 y 4,73	496,2	2	-	CDCl ₃ δ 8,51 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,53 (dd, J = 7,3, 0,6, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,1, 1H), 7,28 (m, 2H), 6,98 (s, 1H), 4,37 (m, 4H), 3,89 (m, 4H), 3,77 (s, 2H), 3,27 (m, 4H), 2,77 (s, 3H), 2,71 (m, 4H),
2-72	3,53 y 3,89	500,2	2	-	CDCl ₃ δ 8,37 (s, 1H), 8,12 (d, J = 7,8, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,75 (d, J = 7,6, 1H), 7,51 (dd, J = 13,2, 5,3, 2H), 4,37 (m, 4H), 3,90 (m, 4H), 3,76 (m, 2H), 3,29 (m, 4H), 2,79 (s, 3H), 2,71 (m, 4H),
2-73	5,37	461,0	2	-	CDCl ₃ δ 10,14 (m, 1H), 8,06 (d, J = 0,9, 1H), 7,70 (d, J = 0,7, 1H), 7,54 (dt, J = 8,1, 1,0, 1H), 7,46 (t, J = 7,6, 1H), 7,40 (dd, J = 7,0, 1,2, 1H), 4,29 (m, 4H), 3,84 (m, 4H), 2,48 (d, J = 0,4, 3H),

(continuación)

Comp. Nº.	t _R	[M+1] ⁺	Proc.	Cl ₅₀ PI3Kα (μM)	RMN de ¹ H (300 MHz; δ en ppm, J en Hz)
2-74	4,55	392,1	2	0,092	DMSO δ 13,23 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,44 (t, J = 6,1, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,67 (d, J = 7,1, 1H), 7,58 (d, J = 8,3, 1H), 7,44 (m, 1H), 4,34 (s, 4H), 3,83 (m, 4H), 3,40 (s, 2H), 1,15 (t, J = 7,1, 3H),
2-75	2,81	497,2	2	0,113	DMSO δ 11,65 (s, 1H), 8,75 (d, J = 1,9, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,41 (d, J = 1,7, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,43 (m, 1H), 6,45 (dd, J = 3,3, 1,8, 1H), 4,21 (s, 4H), 3,73 (s, 4H), 3,61 (s, 2H), 3,06 (s, 4H), 2,80 (s, 3H), 2,50 (s, 4H),
2-76	4,67	539,1	2	-	DMSO δ 13,27 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,18 (d, J = 7,7, 1H), 7,60 (dd, J = 11,7, 7,9, 2H), 7,45 (m, 1H), 4,29 (d, J = 7,8, 4H), 4,03 (s, 1H), 3,82 (s, 4H), 3,58 (d, J = 12,1, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,02 (d, J = 10,9, 2H), 1,66 (dd, J = 20,4, 11,1, 2H),
2-77	4,12	378,1	2	-	DMSO δ 13,25 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,60 (dd, J = 11,9, 7,7, 3H), 7,45 (dd, J = 8,3, 7,2, 1H), 4,27 (m, 4H), 3,81 (m, 4H), 2,61 (s, 3H),
2-78	2,78	419,2	2	-	DMSO δ 13,23 (s, 1H), 8,42 (d, J = 0,8, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,63 (d, J = 7,0, 1H), 7,57 (d, J = 8,3, 1H), 7,43 (dd, J = 8,3, 7,2, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,30 (m, 4H), 3,79 (m, 4H), 3,32 (s, 2H), 3,25 (dd, J = 28,1, 16,1, 2H), 2,80 (dd, J = 20,2, 9,4, 2H), 1,86 (d, J = 10,1, 2H), 1,53 (m, 2H),
2-79	4,23	378,1	2	0,11	DMSO δ 13,23 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,38 (d, J = 5,0, 1H), 7,67 (d, J = 7,1, 1H), 7,58 (d, J = 8,3, 1H), 7,44 (dd, J = 8,2, 7,3, 1H), 4,34 (d, J = 4,4, 4H), 3,83 (m, 4H), 2,84 (d, J = 4,8, 3H),
2-81	3,54 y 3,88	515,2	3	0,21	DMSO δ 10,58 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,28 (d, J = 9,1, 1H), 8,14 (d, J = 8,9, 1H), 7,81 (s, 1H), 4,25 (s, 4H), 3,78 (s, 4H), 3,67 (s, 2H), 3,12 (s, 4H), 2,87 (s, 3H), 2,55 (s, 4H), 2,11 (s, 3H),
2-82	3,99 y 4,26	529,2	3	0,158	DMSO δ 8,61 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,80 (m, 3H), 7,46 (d, J = 8,7, 2H), 6,02 (d, J = 4,7, 1H), 4,23 (s, 4H), 3,77 (m, 4H), 3,65 (s, 2H), 3,11 (s, 4H), 2,86 (s, 3H), 2,64 (d, J = 4,6, 3H), 2,54 (d, J = 4,6, 4H),
2-83	4,79 y 4,96	541,2	3	0,21	CDCl ₃ δ 8,74 (d, J = 1,7, 1H), 8,22 (d, J = 1,9, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,36 (m, 4H), 3,90 (m, 4H), 3,76 (s, 2H), 3,29 (m, 4H), 2,79 (s, 3H), 2,70 (m, 4H),
2-84	4,43 y 4,75	522,2	3	-	DMSO δ 13,33 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,0, 1H), 7,52 (dd, J = 13,2, 7,0, 2H), 4,46 (s, 4H), 3,80 (m, 4H), 3,74 (s, 2H), 3,13 (s, 4H), 2,88 (s, 3H), 2,59 (s, 4H),

(continuación)

Comp. Nº.	t _R	[M+1] ⁺	Proc.	Cl ₅₀ PI3Kα (μM)	RMN de ¹ H (300 MHz; δ en ppm, J en Hz)
2-86	4,40	392,1	1	0,891	CDCl ₃ δ 8,49 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,39 (m, 2H), 4,36 (m, 4H), 3,84 (m, 4H), 3,47 (s, 3H), 3,10 (s, 3H),
2-87	4,87	418,2	1	0,355	DMSO δ 13,24 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,66 (d, J = 7,1, 1H), 7,58 (d, J = 8,3, 1H), 7,44 (dd, J = 8,2, 7,3, 1H), 4,30 (d, J = 4,3, 4H), 3,95 (t, J = 6,6, 2H), 3,81 (m, 4H), 3,53 (t, J = 6,7, 2H), 1,87 (m, 4H),
2-88	0,98	336,1	1	-	DMSO δ 9,60 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,48 (d, J = 6,8, 2H), 7,25 (t, J = 8,1, 1H), 6,80 (d, J = 8,6, 1H), 4,23 (s, 4H), 3,79 (d, J = 4,3, 4H),
2-89	0,39	472,2	3	33	CDCl ₃ δ 7,78 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,5, 2H), 7,43 (s, 1H), 6,74 (d, J = 8,5, 2H), 4,33 (m, 4H), 3,89 (m, 4H), 3,74 (s, 2H), 3,28 (m, 4H), 2,78 (s, 3H), 2,70 (m, 4H),
2-90	2,21 y 3,02	447,2	3	6	DMSO δ 12,93 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 4,22 (m, 4H), 3,76 (m, 4H), 3,65 (s, 2H), 3,11 (m, 4H), 2,87 (s, 3H), 2,55 (m, 4H),
2-91	2,69	325,1	3	3,9	DMSO δ 8,79 (s, 1H), 8,65 (dd, J = 4,6, 1,6, 2H), 8,31 (s, 1H), 7,93 (dd, J = 4,6, 1,6, 3H), 7,51 (s, 1H), 4,33 (s, 4H), 3,79 (m, 4H),
2-92	3,29	325,1	3	-	DMSO δ 9,16 (d, J = 1,7, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,57 (dd, J = 4,7, 1,6, 1H), 8,31 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,49 (dd, J = 7,4, 4,8, 2H), 4,33 (s, 4H), 3,79 (m, 4H),
2-93	3,01	341,1	1	-	DMSO δ 8,78 (s, 2H), 8,44 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,88 (s, 2H), 4,29 (s, 4H), 3,77 (m, 4H),
2-94	4,37	363,1	1	0,944	DMSO δ 11,27 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,56 (d, J = 6,8, 1H), 7,45 (t, J = 6,0, 3H), 7,18 (t, J = 7,7, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,32 (s, 4H), 3,80 (m, 4H),
2-95	4,28	381,1	1	0,891	DMSO δ 11,27 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,29 (t, J = 3,7, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,43 (m, 3H), 7,03 (dd, J = 11,3, 8,8, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,27 (s, 4H), 3,78 (m, 4H),
2-96	3,32	375,1	1	-	DMSO δ 8,66 (s, 2H), 8,35 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,99 (s, 2H), 4,25 (s, 4H), 3,76 (m, 4H),
2-97	0,29	573,3	4	4,5	DMSO δ 13,21 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,64 (d, J = 7,0, 1H), 7,55 (d, J = 8,3, 1H), 7,42 (dd, J = 8,2, 7,3, 1H), 4,27 (m, 4H), 3,80 (m, 4H), 3,62 (s, 2H), 3,26 (t, J = 6,8, 4H), 3,05 (s, 2H), 2,40 (s, 2H), 1,66 (dd, J = 12,0, 6,1, 2H), 1,49 (s, 4H), 1,38 (s, 9H),

(continuación)

Comp. Nº.	t _R	[M+1] ⁺	Proc.	Cl ₅₀ PI3Kα (μM)	RMN de ¹ H (300 MHz; δ en ppm, J en Hz)
2-98	3,73	587,4	1	7,2	DMSO δ 13,19 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,64 (d, J = 7,0, 1H), 7,56 (d, J = 8,3, 1H), 7,43 (m, 1H), 4,27 (m, 4H), 3,80 (m, 4H), 3,73 (s, 2H), 3,28 (s, 4H), 2,54 (s, 4H), 1,48 (s, 4H), 1,38 (s, 10H), 1,35 (s, 4H),
2-99	3,45	545,3	1	7,9	DMSO δ 13,21 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,64 (d, J = 7,0, 1H), 7,55 (d, J = 8,3, 1H), 7,42 (m, 1H), 4,27 (s, 4H), 3,81 (m, 4H), 3,71 (s, 2H), 3,48 (m, 4H), 3,10 (d, J = 10,9, 2H), 2,76 (s, 2H), 2,58 (dd, J = 14,6, 8,4, 2H), 1,38 (s, 9H),
2-100	3,68	573,3	1	5,3	DMSO δ 13,21 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,65 (d, J = 7,1, 1H), 7,55 (d, J = 8,3, 1H), 7,42 (m, 1H), 4,26 (m, 4H), 3,80 (m, 4H), 3,71 (s, 2H), 3,28 (m, 4H), 2,64 (t, J = 6,8, 2H), 2,47 (s, 2H), 1,59 (t, J = 6,8, 2H), 1,44 (s, 4H), 1,38 (s, 9H),
2-101	2,60	359,1	1	-	DMSO δ 8,70 (dd, J = 4,5, 1,6, 2H), 8,42 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 4,27 (s, 4H), 3,77 (m, 4H),
2-102	3,01	359,1	1	-	DMSO δ 8,96 (d, J = 1,7, 1H), 8,63 (dd, J = 4,8, 1,5, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,17 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,53 (dd, J = 7,9, 4,8, 1H), 4,26 (s, 4H), 3,76 (m, 4H),
2-103	4,27	397,1	1	34	DMSO δ 11,57 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,54 (d, J = 2,6, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,16 (d, J = 6,1, 1H), 4,23 (s, 4H), 3,76 (m, 4H),
2-104	4,74	431,1	1	93	DMSO δ 11,58 (s, 1H), 8,36 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,11 (dd, J = 7,2, 0,8, 1H), 4,17 (m, 4H), 3,73 (t, J = 4,7, 4H),
2-105	4,34	415,1	1	123	DMSO δ 11,62 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,58 (d, J = 2,7, 1H), 7,49 (dd, J = 8,9, 4,3, 2H), 7,11 (m, 1H), 4,20 (s, 4H), 3,73 (t, J = 4,6, 4H),
2-106	4,76	449,1	1	28	DMSO δ 11,68 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,59 (s, 2H), 7,54 (dd, J = 8,9, 4,3, 1H), 7,14 (m, 1H), 4,17 (m, 4H), 3,73 (t, J = 4,7, 4H),
2-107	4,61	393,1	1	2,6	DMSO δ 13,13 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,59 (d, J = 7,1, 1H), 7,49 (d, J = 8,3, 1H), 7,36 (m, 1H), 4,18 (m, 4H), 3,81 (s, 2H), 3,74 (m, 4H), 3,59 (s, 3H),
2-108	2,43 y 2,58	508,2	1	-	DMSO δ 8,57 (s, 2H), 7,87 (s, 1H), 6,89 (s, 2H), 4,11 (m, 4H), 3,69 (m, 4H), 3,62 (d, J = 14,9, 2H), 3,05 (m, 4H), 2,80 (s, 3H), 2,48 (m, 4H),
2-109	3,49	522,2	1	1	DMSO δ 8,57 (s, 1H), 8,06 (m, 2H), 6,93 (d, J = 7,2, 1H), 4,19 (s, 4H), 3,91 (s, 3H), 3,75 (s, 6H), 3,16 (s, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,54 (s, 2H),

(continuación)

Comp. Nº.	t _R	[M+1] ⁺	Proc.	Cl ₅₀ PI3Kα (μM)	RMN de ¹ H (300 MHz; δ en ppm, J en Hz)
2-110	2,96	522,2	1	-	CDCl ₃ δ 8,68 (d, J = 1,6, 1H), 8,35 (d, J = 2,8, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,63 (dd, J = 2,6, 1,8, 1H), 4,31 (m, 4H), 3,94 (s, 3H), 3,88 (m, 4H), 3,83 (s, 2H), 3,33 (s, 4H), 2,80 (s, 3H), 2,75 (s, 4H),
2-111	2,39	487,3	3	0,813	DMSO δ 8,60 (s, 1H), 8,55 (d, J = 0,5, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,64 (d, J = 7,0, 1H), 7,56 (d, J = 8,3, 1H), 7,42 (dd, J = 8,2, 7,3, 1H), 4,26 (m, 4H), 3,80 (m, 4H), 3,63 (s, 2H), 2,96 (s, 4H), 2,45 (s, 4H), 1,54 (s, 4H), 1,48 (s, 4H),
2-112	3,10	523,2	1	-	DMSO δ 8,94 (s, 2H), 7,95 (s, 1H), 4,15 (s, 4H), 3,93 (s, 3H), 3,69 (m, 6H), 3,06 (s, 3H), 2,82 (s, 4H), 2,51 (m, 4H),
2-113	2,95	546,2	1	-	DMSO δ 10,52 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,58 (m, 2H), 6,91 (d, J = 8,6, 1H), 4,20 (s, 4H), 3,76 (m, 6H), 3,55 (s, 2H), 3,16 (s, 4H), 2,87 (s, 3H), 2,65 (s, 4H),
2-114	3,15	531,2	2	-	DMSO δ 11,81 (s, 1H), 8,57 (d, J = 2,1, 1H), 8,29 (d, J = 2,0, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,54 (m, 1H), 6,54 (dd, J = 3,4, 1,8, 1H), 4,20 (m, 4H), 3,76 (m, 4H), 3,73 (s, 2H), 3,14 (t, J = 7,7, 4H), 2,87 (s, 3H), 2,56 (m, 4H),
2-115	3,66	565,2	2	-	DMSO δ 12,18 (s, 1H), 8,66 (d, J = 2,0, 1H), 8,22 (d, J = 2,1, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 4,21 (s, 4H), 3,77 (m, 4H), 3,74 (s, 2H), 3,12 (m, 4H), 2,87 (s, 3H), 2,58 (s, 4H),
2-116	1,67	507,0	2	-	DMSO δ 8,34 (d, J = 2,2, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 8,6, 2,4, 1H), 6,52 (d, J = 8,7, 1H), 6,22 (s, 2H), 4,17 (m, 4H), 3,75 (m, 4H), 3,71 (s, 2H), 3,11 (m, 4H), 2,87 (s, 3H), 2,54 (m, 4H),
2-117	0,32	445,2	3	0,851	DMSO δ 8,60 (s, 1H), 8,55 (d, J = 0,6, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,64 (d, J = 7,0, 1H), 7,56 (d, J = 8,3, 1H), 7,42 (dd, J = 8,2, 7,3, 1H), 4,27 (m, 4H), 3,80 (m, 4H), 3,72 (s, 2H), 2,96 (m, 4H), 2,65 (t, J = 6,7, 2H), 1,62 (m, 4H),
2-118	0,32 y 2,30	473,2	3	1,5	DMSO δ 8,60 (s, 1H), 8,56 (d, J = 0,6, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,64 (d, J = 7,1, 1H), 7,56 (d, J = 8,3, 1H), 7,42 (dd, J = 8,1, 7,3, 1H), 4,27 (m, 4H), 3,80 (m, 4H), 3,72 (s, 2H), 2,96 (m, 4H), 2,65 (t, J = 6,8, 2H), 1,62 (m, 6H),
2-119	3,40	323,2	2	0,093	DMSO δ 9,15 (m, 1H), 8,60 (m, 1H), 8,57 (m, 1H), 8,30 (m, 1H), 8,27 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,50 (m, 2H), 4,32 (m, 4H), 1,69 (m, 6H),
2-120	3,82	339,2	2	1,3	DMSO δ 8,76 (s, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,86 (s, 2H), 4,28 (s, 4H), 1,67 (s, 6H),

(continuación)

Comp. Nº.	t _R	[M+1] ⁺	Proc.	Cl ₅₀ PI3Kα (μM)	RMN de ¹ H (300 MHz; δ en ppm, J en Hz)
2-121	2,91	534,2	2	-	DMSO δ 8,04 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,4, 2H), 7,83 (d, J = 8,3, 2H), 7,44 (s, 1H), 4,20 (s, 4H), 3,76 (s, 4H), 3,72 (s, 2H), 3,13 (s, 4H), 2,87 (s, 3H), 2,57 (s, 4H),
2-122	3,18	548,2	2	50	DMSO δ 11,60 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,57 (d, J = 2,6, 1H), 7,48 (dd, J = 8,9, 4,3, 1H), 7,10 (m, 1H), 4,13 (s, 4H), 3,72 (t, J = 4,6, 4H), 3,69 (s, 2H), 3,13 (s, 4H), 2,87 (s, 3H), 2,58 (s, 4H),
2-123	3,46	548,2	2	-	DMSO δ 11,31 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,48 (dd, J = 9,0, 4,0, 1H), 7,42 (t, J = 2,7, 1H), 7,03 (dd, J = 10,3, 8,9, 1H), 6,29 (s, 1H), 4,11 (m, 4H), 3,73 (m, 4H), 3,72 (s, 2H), 3,13 (m, 4H), 2,87 (s, 3H), 2,59 (s, 4H),
2-124	3,58	582,2	2	-	DMSO δ 11,66 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,59 (d, J = 2,6, 1H), 7,53 (dd, J = 8,9, 4,3, 1H), 7,13 (m, 1H), 4,12 (ddd, J = 18,3, 13,5, 8,9, 4H), 3,72 (m, 4H), 3,70 (s, 2H), 3,13 (d, J = 4,7, 4H), 2,87 (s, 3H), 2,60 (s, 4H),
2-125	3,31	459,2	3	-	CDCl ₃ δ 9,23 (s, 2H), 9,20 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 4,40 (m, 4H), 3,90 (m, 4H), 3,77 (s, 2H), 3,29 (m, 4H), 2,79 (s, 3H), 2,71 (m, 4H),
2-126	2,21	472,2	3	0,776	CDCl ₃ δ 8,97 (s, 1H), 8,09 (d, J = 5,6, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,24 (m, 1H), 4,36 (s, 4H), 3,89 (s, 4H), 3,76 (s, 2H), 3,28 (s, 4H), 2,78 (s, 3H), 2,70 (s, 4H), 2,60 (s, 3H),
2-127	4,27	497,2	3	37	CDCl ₃ δ 10,38 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,52 (d, J = 8,8, 1H), 7,46 (s, 1H), 4,35 (m, 4H), 3,88 (m, 4H), 3,74 (s, 2H), 3,26 (m, 4H), 2,76 (s, 3H), 2,69 (m, 4H),
2-128	2,71 y 2,86	523,3	2	-	CDCl ₃ δ 8,54 (d, J = 0,7, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,48 (m, 3H), 7,39 (dd, J = 8,2, 6,9, 1H), 4,34 (m, 4H), 3,84 (m, 4H), 3,79 (s, 2H), 3,38 (dd, J = 9,6, 6,6, 2H), 3,16 (dd, J = 9,5, 2,4, 2H), 2,87 (m, 4H), 2,82 (s, 3H), 2,53 (d, J = 6,0, 2H),
2-129	2,73 y 3,03	551,3	2	2,5	CDCl ₃ δ 8,54 (d, J = 0,7, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,41 (dd, J = 8,3, 6,9, 1H), 4,35 (m, 4H), 3,86 (m, 4H), 3,81 (s, 2H), 3,16 (dd, J = 12,8, 6,3, 4H), 2,78 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,55 (s, 2H), 1,69 (m, 6H),
2-130	2,57 y 2,80	487,3	2	1,4	CDCl ₃ δ 8,53 (m, 1H), 7,90 (t, J = 10,1, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,38 (m, 1H), 6,23 (m, 1H), 4,33 (m, 4H), 3,85 (m, 4H), 3,73 (s, 2H), 3,31 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,27 (m, 2H), 2,03 (m, 4H), 1,48 (m, 2H),
2-131	2,57 y 2,71	487,3	2	14	CDCl ₃ δ 10,84 (s, 1H), 8,53 (d, J = 0,8, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,41 (dd, J = 8,3, 6,9, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,35 (m, 4H), 3,86 (m, 4H), 3,71 (s, 2H), 3,18 (s, 2H), 2,55 (d, J = 20,1, 4H), 2,21 (s, 2H), 1,71 (t, J = 5,4, 4H),

(continuación)

Comp. Nº.	t _R	[M+1] ⁺	Proc.	Cl ₅₀ PI3Kα (μM)	RMN de ¹ H (300 MHz; δ en ppm, J en Hz)
2-132	2,74	320,2	2	-	DMSO δ 9,66 (s, 2H), 8,93 (s, 1H), 8,92 (s, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,23 (s, 2H), 6,90 (s, 2H), 2,46 (s, 3H),
2-133	4,47	419,3	3	-	DMSO δ 13,24 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,66 (d, J = 7,0, 1H), 7,57 (d, J = 8,2, 1H), 7,44 (d, J = 7,4, 1H), 7,31 (s, 1H), 4,29 (s, 4H), 3,80 (m, 4H), 3,27 (d, J = 9,8, 2H), 2,96 (dt, J = 17,2, 9,6, 2H), 2,82 (t, J = 8,7, 1H), 1,92 (m, 2H), 1,63 (dd, J = 56,7, 6,4, 2H),
2-134	3,04	551,3	2	5,2	DMSO δ 13,20 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,64 (d, J = 7,1, 1H), 7,55 (d, J = 8,3, 1H), 7,42 (dd, J = 8,2, 7,3, 1H), 4,27 (m, 4H), 3,80 (m, 4H), 3,58 (s, 6H), 2,99 (s, 3H), 2,40 (s, 4H), 1,71 (s, 4H), 1,39 (s, 2H),
2-135	0,56	506,2	3	-	CDCl ₃ δ 8,91 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 8,1, 2,3 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,22 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,27 (m, 4H), 3,83 (m, 4H), 3,76 (s, 2H), 3,26 (m, 4H), 2,76 (s, 3H), 2,68 (m, 4H), 2,60 (s, 3H),
2-136	3,43 y 3,85	493,2	3	-	CDCl ₃ δ 9,23 (s, 1H), 9,20 (s, 2H), 7,76 (s, 1H), 4,32 (m, 4H), 3,87 (m, 4H), 3,80 (s, 2H), 3,30 (m, 4H), 2,79 (s, 3H), 2,71 (m, 4H),
2-137	5,00	393,2	2	0,676	DMSO δ 13,15 (s, 1H), 8,60 (s, 2H), 8,53 (s, 1H), 7,62 (dd, J = 26,6, 4,9 Hz, 2H), 7,44 (m, 1H), 4,34 (s, 6H), 3,83 (s, 4H), 1,35 (t, J = 6,1 Hz, 3H),
2-138	3,99	370,2	2	0,012	CDCl ₃ δ 8,78 (s, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,40 (s, 6H), 3,87 (s, 4H), 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H),
2-139	2,75 y 2,89	449,3	2	-	DMSO δ 8,65 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,41 (m, 1H), 7,67 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 8,2, 7,3 Hz, 1H), 4,34 (m, 4H), 3,84 (m, 4H), 3,33 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 2,16 (s, 6H), 1,70 (d, J = 7,0 Hz, 2H),
2-140	4,60	436,2	2	-	DMSO δ 13,24 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,68 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 8,3, 7,3 Hz, 1H), 4,34 (m, 4H), 3,83 (m, 4H), 3,38 (m, 4H), 3,26 (s, 3H), 1,80 (m, 2H),
2-141	3,94 y 4,24	435,3	3	0,065	DMSO δ 13,24 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,68 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 8,2, 7,2 Hz, 1H), 4,34 (m, 4H), 3,84 (m, 4H), 3,41 (dd, J = 12,7, 6,1 Hz, 2H), 2,27 (m, 2H), 2,24 (s, 6H),
2-142	2,90	477,3	2	0,038	DMSO δ 13,24 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,68 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,44 (m, 1H), 4,34 (s, 4H), 3,84 (m, 4H), 3,59 (m, 4H), 3,43 (dd, J = 12,1, 6,7 Hz, 2H), 2,45 (m, 6H),

(continuación)

Comp. Nº.	t _R	[M+1] ⁺	Proc.	Cl ₅₀ PI3Kα (μM)	RMN de ¹ H (300 MHz; δ en ppm, J en Hz)
2-143	3,05	393,2	3	-	DMSO δ 8,83 (s, 2H), 7,99 (s, 1H), 6,81 (s, 2H), 6,00 (m, 1H), 4,22 (m, 4H), 3,75 (m, 4H), 3,35 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,34 (m, 2H), 2,30 (s, 3H),
2-144	4,33	498,3	2	-	DMSO δ 13,15 (s, 1H), 8,54 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 8,2, 7,2 Hz, 1H), 7,29 (m, 5H), 5,45 (s, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,32 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,19 (m, 4H), 3,74 (m, 6H),
2-145	2,91	537,3	2	3	DMSO δ 13,20 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,55 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,64 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 8,2, 7,2 Hz, 1H), 4,27 (m, 4H), 3,81 (m, 4H), 3,59 (m, 6H), 2,98 (s, 3H), 2,40 (s, 4H), 1,72 (t, J = 4,8 Hz, 4H),
2-146	3,24	397,2	2	0,295	DMSO δ 9,16 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,58 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 8,43 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,50 (dd, J = 7,6, 5,0 Hz, 1H), 4,33 (s, 4H), 3,81 (s, 4H), 3,39 (m, 4H), 3,25 (s, 3H), 1,78 (m, 2H),
2-147	0,38 y 1,62	396,2	3	0,832	DMSO δ 9,16 (dd, J = 2,2, 0,6 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,58 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,33 (c, J = 1,9 Hz, 1H), 8,30 (s, 2H), 7,50 (ddd, J = 8,0, 4,8, 0,6 Hz, 1H), 4,33 (m, 4H), 3,81 (m, 4H), 3,39 (dd, J = 13,2, 6,7 Hz, 2H), 2,42 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,19 (s, 6H),
2-148	3,04	383,2	2	0,617	DMSO δ 9,16 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,58 (dd, J = 4,7, 1,6 Hz, 1H), 8,41 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 8,31 (m, 2H), 7,50 (dd, J = 8,0, 4,8 Hz, 1H), 4,33 (m, 4H), 3,81 (m, 4H), 3,48 (m, 4H), 3,28 (s, 3H),
2-149	3,08	565,3	2	1,3	DMSO δ 13,20 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,55 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,64 (dd, J = 7,1, 0,6 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,3, 7,2 Hz, 1H), 4,28 (m, 4H), 3,81 (m, 4H), 3,66 (s, 2H), 3,08 (m, 4H), 2,84 (s, 3H), 2,50 (s, 4H), 1,49 (s, 8H),
2-150	2,97	537,3	2	2,8	DMSO δ 13,21 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,55 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,65 (dd, J = 7,1, 0,5 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,3, 7,2 Hz, 1H), 4,27 (m, 4H), 3,80 (m, 6H), 3,13 (s, 4H), 3,05 (m, 4H), 2,82 (s, 3H), 1,77 (m, 4H),
2-151	5,73	530,2	3	-	DMSO δ 11,22 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,47 (s, 2H), 7,41 (m, 1H), 6,51 (m, 1H), 4,20 (m, 4H), 3,77 (m, 4H), 3,72 (s, 2H), 3,13 (m, 4H), 2,87 (s, 3H), 2,57 (m, 4H),
2-152	0,32	472,2	3	0,468	CDCl ₃ δ 8,55 (s, 1H), 8,43 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,16 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,26 (m, 4H), 3,82 (m, 4H), 3,73 (s, 2H), 3,24 (m, 4H), 2,75 (s, 3H), 2,67 (m, 4H), 2,42 (s, 3H),

(continuación)

Comp. Nº.	t _R	[M+1] ⁺	Proc.	Cl ₅₀ PI3Kα (μM)	RMN de ¹ H (300 MHz; δ en ppm, J en Hz)
2-153	3,07	502,2	2	2,4	CDCl ₃ δ 8,12 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,26 (m, 4H), 3,93 (s, 3H), 3,83 (m, 4H), 3,74 (s, 2H), 3,26 (m, 4H), 2,76 (s, 3H), 2,68 (m, 4H), 2,37 (s, 3H),
2-154	3,04	383,2	2	0,166	DMSO δ 9,16 (d, J = 1,7, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,58 (dd, J = 4,7, 1,6, 1H), 8,41 (t, J = 5,0, 1H), 8,31 (m, 2H), 7,50 (dd, J = 8,0, 4,8, 1H), 4,33 (m, 4H), 3,81 (m, 4H), 3,48 (s, 4H), 3,28 (s, 3H),
2-155	3,08	548,2	2	-	DMSO δ 13,23 (s, 1H), 8,49 (t, J = 5,9, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,4, 1H), 7,46 – 7,37 (m, 1H), 7,37 – 7,20 (m, 5H), 7,16 (d, J = 6,8, 1H), 6,96 (d, J = 3,9, 2H), 5,48 (s, 2H), 4,29 (d, J = 5,9, 2H), 4,22 (s, 4H), 3,81 – 3,69 (m, 4H), 3,65 (s, 2H),
2-156	4,98	488,3	2	-	CDCl ₃ δ 8,53 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,62 – 7,34 (m, 3H), 4,89 (s, 1H), 4,36 (m, 4H), 4,12 (m, 1H), 3,89 (m, 4H), 3,25 (m, 2H), 2,86 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,90 (m, 4H), 1,16 (m, 6H),
2-157	3,93	449,2	2	0,776	DMSO δ 13,23 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,80 (m, 2H), 8,42 (s, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,67 (d, J = 6,8, 1H), 7,57 (d, J = 8,3, 1H), 7,45 (m, 1H), 4,34 (m, 4H), 3,85 (m, 4H), 3,35 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 1,82 (s, 3H),
2-158	2,75	410,2	2	2,3	DMSO δ 9,17 (d, J = 1,6, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,57 (m, 2H), 8,32 (m, 2H), 8,05 (m, 1H), 7,50 (dd, J = 7,7, 5,1, 1H), 4,34 (m, 4H), 3,81 (m, 4H), 3,33 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 1,80 (s, 3H),
2-159	0,37	438,2	3	0,398	DMSO δ 9,16 (d, J = 1,6, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,58 (dd, J = 4,7, 1,6, 1H), 8,28 (m, 3H), 7,50 (dd, J = 8,0, 4,2, 1H), 4,33 (s, 4H), 3,78 (m, 4H), 3,55 (m, 4H), 3,42 (m, 2H), 2,49 (m, 2H), 2,45 (m, 4H),
2-160	0,37	426,2	3	-	DMSO δ 8,79 (s, 2H), 8,57 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 6,89 (s, 2H), 4,31 (s, 4H), 3,81 (s, 4H), 2,35 (s, 2H), 2,25 (s, 6H), 1,69 (m, 2H), 1,23 (s, 2H),
2-161	3,73	413,1	2	-	DMSO δ 8,77 (s, 2H), 8,44 (s, 1H), 8,39 (m, 1H), 8,21 (s, 1H), 6,88 (s, 2H), 4,29 (s, 4H), 3,79 (s, 4H), 3,38 (m, 4H), 3,25 (s, 3H), 1,75 (m, 2H),
2-162	0,39 y 2,74	412,3	3	-	DMSO δ 8,79 (s, 2H), 8,46 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 6,89 (s, 2H), 4,30 (s, 4H), 3,80 (s, 4H), 3,39 (s, 2H), 2,42 (s, 2H), 2,20 (s, 6H),
2-163	5,57	399,2	3	-	DMSO δ 8,78 (s, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 6,88 (s, 2H), 4,29 (m, 4H), 4,80 (m, 4H), 3,46 (m, 4H), 3,27 (s, 3H),

(continuación)

Comp. Nº.	t _R	[M+1] ⁺	Proc.	Cl ₅₀ PI3Kα (μM)	RMN de ¹ H (300 MHz; δ en ppm, J en Hz)
2-164	0,37 y 2,85	454,3	3	0,011	DMSO δ 8,77 (s, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,28 (m, 1H), 8,20 (s, 1H), 6,88 (s, 2H), 4,29 (s, 4H), 3,79 (s, 4H), 3,59 (s, 4H), 3,49 (m, 2H), 2,43 (m, 6H),
2-165	0,38	488,3	3	-	DMSO δ 8,81 (s, 2H), 8,09 (s, 1H), 6,75 (s, 2H), 4,16 (s, 4H), 3,69 (m, 4H), 3,58 (s, 2H), 3,02 (s, 4H), 2,78 (s, 3H), 2,44 (m, 7H),
2-166	2,48	304,1	2	1,8	DMSO δ 9,14 (s, 1H), 8,96 (s, 2H), 8,80 (s, 4H), 7,98 (s, 1H), 6,96 (s, 2H), 2,50 (s, 3H),
2-167	3,49	536,2	2	-	CDCl ₃ δ 8,10 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,24 (m, 4H), 3,96 (s, 3H), 3,82 (m, 4H), 3,75 (s, 2H), 3,28 (m, 4H), 2,80 (s, 3H), 2,71 (m, 4H), 2,23 (s, 2H),
2-168	3,21	327,2	2	26	DMSO δ 13,31 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,81 (m, 4H), 8,67 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,81 (d, J = 7,1, 1H), 7,64 (d, J = 8,3, 1H), 7,52 (m, 1H), 2,53 (s, 3H),
2-169	0,33 y 3,07	514,3	3	0,11	DMSO δ 8,76 (s, 2H), 8,40 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 6,82 (s, 2H), 4,22 (m, 4H), 3,76 (m, 4H), 3,69 (s, 2H), 3,32 (s, 4H), 3,04 (s, 4H), 2,81 (s, 3H), 1,74 (m, 4H),
2-170	2,14	500,3	2	-	DMSO δ 8,76 (s, 2H), 8,40 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 6,82 (s, 2H), 4,22 (m, 4H), 3,76 (m, 4H), 3,68 (s, 2H), 3,38 (m, 2H), 2,96 (dd, J = 9,9, 3,8, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,81 (m, 2H), 2,59 (m, 2H),
2-171	4,13	338,2	2	0,05	DMSO δ 8,76 (s, 2H), 8,34 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,81 (s, 2H), 4,19 (m, 4H), 3,75 (m, 4H), 2,03 (m, 1H), 0,91 (m, 2H), 0,79 (m, 2H),
2-172	4,72	366,2	2	0,032	DMSO δ 8,79 (s, 2H), 8,47 (d, J = 0,8, 1H), 8,44 (s, 1H), 6,92 (s, 2H), 4,23 (m, 4H), 3,78 (m, 4H),
2-173	0,33 y 2,59	506,2	3	-	CDCl ₃ δ 8,54 (s, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,30 (d, J = 4,2, 1H), 4,25 (m, 4H), 3,86 (s, 2H), 3,83 (m, 4H), 3,32 (m, 4H), 2,79 (s, 7H), 2,32 (s, 3H),
2-174	3,11	298,2	2	0,191	DMSO δ 8,78 (s, 2H), 8,46 (s, 1H), 7,89 (d, J = 1,0, 1H), 7,56 (d, J = 1,0, 1H), 6,84 (s, 2H), 4,26 (m, 4H), 3,76 (m, 4H),
2-175	0,32 y 2,40	397,2	3	0,083	DMSO δ 8,76 (s, 2H), 8,40 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 6,83 (s, 2H), 4,22 (m, 4H), 3,76 (m, 4H), 3,57 (m, 6H), 2,44 (m, 4H),
2-176	4,29	405,2	3	-	DMSO δ 8,75 (s, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,19 (d, J = 6,4, 2H), 7,58 (s, 1H), 6,82 (s, 2H), 6,46 (s, 2H), 4,21 (d, J = 4,4, 4H), 3,85 (s, 2H), 3,76 (m, 4H),
2-177	3,45	356,2	2	-	DMSO δ 8,77 (s, 2H), 8,42 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 6,82 (s, 2H), 5,09 (s, 1H), 4,23 (s, 4H), 3,76 (s, 4H), 1,48 (s, 6H),

(continuación)

Comp. Nº.	t _R	[M+1] ⁺	Proc.	Cl ₅₀ PI3Kα (μM)	RMN de ¹ H (300 MHz; δ en ppm, J en Hz)
2-178	2,72	553,2	2	-	DMSO δ 8,81 (s, 2H), 8,04 (s, 1H), 6,82 (s, 2H), 4,18 (s, 4H), 3,71 (m, 4H), 3,60 (s, 2H), 3,03 (s, 4H), 2,79 (s, 3H), 2,48 (d, J = 4,7, 4H),
2-179	3,76	460,2	2	-	DMSO δ 8,88 (s, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,89 (s, 2H), 4,25 (s, 4H), 3,75 (m, 4H), 3,39 (m, 4H), 3,12 (m, 4H), 2,99 (s, 3H),
2-180	0,32 y 3,18	499,2	3	-	DMSO δ 8,74 (s, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,23 (s, 2H), 4,44 (s, 4H), 3,77 (s, 4H), 3,70 (s, 2H), 3,12 (s, 4H), 2,87 (s, 3H), 2,56 (s, 4H),
2-181	3,17	312,2	2	0,11	DMSO δ 8,76 (s, 2H), 8,37 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,80 (s, 2H), 4,21 (s, 4H), 3,75 (s, 4H), 2,33 (s, 3H),
2-182	5,08	519,2	2	0,245	DMSO δ 13,24 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,12 (d, J = 8,6, 1H), 7,67 (d, J = 7,1, 1H), 7,58 (d, J = 8,1, 1H), 7,43 (d, J = 8,2, 1H), 4,33 (s, 4H), 4,05 (m, 6H), 3,83 (m, 4H), 2,91 (m, 1H), 1,77 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,20 (t, J = 7,1, 3H),
2-183	3,45	576,2	2	0,17	DMSO δ 13,22 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,65 (d, J = 7,1, 1H), 7,60 (d, J = 8,3, 1H), 7,46 (d, J = 7,3, 1H), 4,30 (m, 4H), 3,82 (m, 4H), 3,71 (s, 2H), 3,11 (m, 4H), 2,86 (s, 3H), 2,58 (m, 4H),
2-184	3,05	355,2	2	-	DMSO δ 8,64 (s, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 6,74 (s, 2H), 4,16 (m, 4H), 3,65 (m, 4H), 2,68 (d, J = 3,9, 3H),
2-185	4,10	346,2	2	-	DMSO δ 8,62 (s, 2H), 7,85 (d, J = 0,8, 1H), 6,94 (s, 2H), 4,17 (m, 4H), 3,74 (m, 4H), 2,38 (d, J = 0,5, 3H),
2-186	4,15	422,2	2	0,066	DMSO δ 13,17 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,31 (m, 1H), 7,61 (d, J = 7,2, 1H), 7,51 (d, J = 8,2, 1H), 7,39 (d, J = 7,2, 1H), 4,27 (m, 4H), 3,77 (m, 4H), 3,42 (m, 4H), 3,21 (s, 4H),
2-187	4,02	337,2	2	-	DMSO δ 8,74 (s, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,20 (s, 2H), 4,43 (s, 4H), 3,76 (m, 4H), 2,37 (s, 3H),
2-188	4,03	496,2	2	0,003	DMSO δ 8,77 (s, 2H), 8,44 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,5, 1H), 6,88 (s, 2H), 4,28 (s, 4H), 4,04 (m, 5H), 3,79 (m, 4H), 2,87 (s, 2H), 1,78 (d, J = 9,9, 2H), 1,57 (dt, J = 12,2, 8,4, 2H), 1,19 (t, J = 7,1, 3H),
2-189	3,39	389,2	2	-	DMSO δ 8,65 (s, 2H), 8,46 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 6,99 (s, 2H), 4,26 (s, 4H), 3,78 (m, 4H), 2,83 (d, J = 4,8, 3H),
2-190	3,11	311,2	2	-	CDCl ₃ δ 8,83 (d, J = 1,8, 2H), 8,14 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,10 (dd, J = 11,4, 3,4, 2H), 3,84 (m, 1H), 3,67 (t, J = 11,5, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,15 (m, 2H), 1,90 (m, 2H),

(continuación)

Comp. Nº.	t _R	[M+1] ⁺	Proc.	Cl ₅₀ PI3Kα (μM)	RMN de ¹ H (300 MHz; δ en ppm, J en Hz)
2-191	3,53	425,2	2	0,013	DMSO δ 8,71 (s, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,4, 1H), 6,81 (s, 2H), 4,22 (m, 4H), 3,96 (s, 1H), 3,83 (d, J = 11,1, 2H), 3,73 (m, 4H), 3,33 (m, 2H), 1,66 (m, 4H),
2-192	3,40	439,2	2	0,01	DMSO δ 8,70 (s, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,5, 1H), 6,80 (s, 2H), 4,50 (d, J = 4,4, 1H), 4,20 (s, 4H), 3,72 (m, 4H), 3,33 (m, 1H), 1,75 (m, 4H), 1,42 (m, 2H), 1,18 (m, 2H),
2-193	4,64	510,3	2	-	DMSO δ 8,77 (s, 2H), 8,44 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 6,89 (s, 2H), 4,24 (m, 4H), 4,02 (m, 2H), 3,78 (m, 4H), 3,63 (m, 2H), 3,41 (m, 4H), 1,42 (s, 9H),
2-194	3,77	433,3	2	-	DMSO δ 8,66 (s, 2H), 8,50 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,00 (s, 2H), 4,25 (m, 4H), 3,78 (m, 4H), 3,48 (m, 4H), 3,28 (s, 3H),
2-195	4,52	382,2	2	-	DMSO δ 8,76 (s, 2H), 8,37 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 6,81 (s, 2H), 4,23 (m, 4H), 3,92 (d, J = 9,5, 2H), 3,77 (m, 4H), 3,46 (t, J = 10,8, 2H), 2,93 (m, 1H), 1,91 (d, J = 12,5, 2H), 1,69 (m, 2H),
2-196	2,58	473,2	2	0,021	DMSO δ 9,20 (s, 2H), 8,67 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 4,26 (m, 4H), 3,78 (m, 4H), 3,68 (s, 2H), 3,12 (m, 4H), 2,87 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,56 (m, 4H),
2-197	2,96	497,2	2	-	DMSO δ 13,13 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,6, 1H), 7,69 (d, J = 8,5, 1H), 4,28 (m, 4H), 3,81 (m, 4H), 3,68 (s, 2H), 3,12 (s, 4H), 2,87 (s, 3H), 2,57 (s, 4H),
2-198	0,37	487,2	2	-	DMSO δ 8,39 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,76 (s, 2H), 5,96 (s, 2H), 4,22 (m, 4H), 3,77 (m, 4H), 3,66 (s, 2H), 3,11 (m, 4H), 2,87 (s, 3H), 2,56 (m, 4H), 2,11 (s, 3H),
2-199	0,37 y 2,47	488,2	2	-	DMSO δ 8,82 (s, 2H), 8,40 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,31 (c, J = 4,9, 1H), 4,23 (m, 4H), 3,76 (m, 4H), 3,66 (s, 2H), 3,10 (m, 4H), 2,87 (s, 3H), 2,84 (d, J = 4,8, 3H), 2,53 (m, 4H),
2-200	0,36 y 1,99	488,2	2	0,032	DMSO δ 8,24 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 6,67 (s, 2H), 4,17 (m, 4H), 3,75 (m, 4H), 3,67 (s, 2H), 3,11 (m, 4H), 2,87 (s, 3H), 2,55 (m, 4H), 2,39 (s, 3H),
2-201	0,35 y 2,88	483,2	2	3,3	DMSO δ 9,33 (d, J = 2,3, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,56 (dd, J = 8,2, 2,2, 1H), 8,13 (d, J = 8,2, 1H), 7,86 (s, 1H), 4,28 (s, 4H), 3,78 (m, 4H), 3,69 (s, 2H), 3,12 (m, 4H), 2,87 (s, 3H), 2,56 (m, 4H),
2-202	0,36 y 2,75	542,2	2	-	DMSO δ 8,56 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,45 (s, 2H), 4,16 (m, 4H), 3,72 (m, 4H), 3,67 (s, 2H), 3,11 (m, 4H), 2,87 (s, 3H), 2,52 (m, 4H),

(continuación)

Comp. Nº.	t _R	[M+1] ⁺	Proc.	Cl ₅₀ PI3Kα (μM)	RMN de ¹ H (300 MHz; δ en ppm, J en Hz)
2-203	0,36	473,2	2	-	DMSO δ 8,55 (s, 1H), 7,94 (d, J = 5,4, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,97 (d, J = 6,9, 1H), 5,97 (s, 2H), 4,26 (m, 4H), 3,78 (m, 4H), 3,67 (s, 2H), 3,12 (m, 4H), 2,87 (s, 3H), 2,56 (m, 4H),
2-204	0,35	488,2	2	10	DMSO δ 9,11 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,43 (d, J = 5,7, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,18 (d, J = 5,8, 1H), 4,21 (m, 4H), 3,99 (s, 3H), 3,79 (m, 4H), 3,67 (s, 2H), 3,12 (m, 4H), 2,87 (s, 3H), 2,56 (m, 4H),
2-205	0,36 y 2,23	491,2	2	-	DMSO δ 8,43 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,85 (d, J = 12,7, 1H), 7,75 (s, 1H), 6,39 (s, 2H), 4,23 (m, 4H), 3,77 (m, 4H), 3,66 (s, 2H), 3,11 (m, 4H), 2,87 (s, 3H), 2,52 (m, 4H),
2-206	3,20	517,2	2	3,7	DMSO δ 9,16 (d, J = 1,4, 1H), 8,44 (dd, J = 8,1, 2,2, 1H), 8,18 (d, J = 8,2, 1H), 8,05 (s, 1H), 4,22 (m, 4H), 3,76 (m, 4H), 3,73 (s, 2H), 3,12 (m, 4H), 2,87 (s, 3H), 2,56 (m, 4H),
2-207	2,72 y 2,85	522,2	2	0,011	DMSO δ 8,70 (s, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,45 (m, 1H), 4,19 (m, 4H), 3,75 (m, 4H), 3,71 (s, 2H), 3,12 (m, 4H), 2,86 (s, 3H), 2,83 (d, J = 6,3, 3H), 2,56 (m, 4H),
2-208	0,36 y 2,32	522,2	2	-	DMSO δ 8,15 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 6,76 (s, 2H), 4,15 (m, 4H), 3,74 (m, 4H), 3,72 (s, 2H), 3,12 (m, 4H), 2,87 (s, 3H), 2,57 (m, 4H), 2,19 (s, 3H),
2-209	2,96 y 3,09	576,2	2	-	DMSO δ 8,56 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,59 (s, 2H), 4,14 (m, 4H), 3,72 (m, 6H), 3,12 (m, 4H), 2,87 (s, 3H), 2,54 (m, 4H),
2-210	0,37 y 1,70	507,2	2	-	DMSO δ 7,98 (m, 2H), 6,84 (m, 2H), 6,04 (s, 2H), 4,20 (m, 4H), 3,76 (m, 4H), 3,72 (s, 2H), 3,12 (m, 4H), 2,87 (s, 3H), 2,53 (m, 4H),
2-211	0,36	522,2	2	-	DMSO δ 8,53 (d, J = 5,8, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,9, 1H), 4,14 (m, 4H), 3,86 (s, 3H), 3,73 (m, 6H), 3,12 (m, 4H), 2,87 (s, 3H), 2,57 (m, 4H),
2-212	2,85	507,2	2	-	MeOD δ 9,13 (s, 2H), 8,02 (s, 1H), 4,30 (m, 4H), 3,85 (dd, J = 9,2, 4,5, 4H), 3,82 (s, 2H), 3,27 (m, 4H), 2,86 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,71 (m, 4H),
2-213	3,24	531,2	2	-	MeOD δ 8,10 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,84 (d, J = 8,4, 1H), 7,56 (d, J = 8,2, 1H), 4,27 (m, 4H), 3,83 (m, 6H), 3,27 (m, 4H), 2,84 (s, 3H), 2,68 (m, 4H),
2-214	4,16	384,2	2	-	DMSO δ 8,91 (s, 2H), 8,23 (s, 1H), 6,89 (s, 2H), 4,32 (m, 6H), 3,78 (m, 4H), 2,74 (s, 3H), 1,33 (t, J = 7,1, 3H),
2-215	0,35	413,2	2	-	DMSO δ 8,90 (s, 2H), 8,27 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 6,86 (s, 2H), 4,28 (m, 4H), 3,78 (m, 4H), 3,45 (m, 4H), 3,28 (s, 3H), 2,75 (s, 3H),

(continuación)

Comp. Nº.	t _R	[M+1] ⁺	Proc.	Cl ₅₀ PI3Kα (μM)	RMN de ¹ H (300 MHz; δ en ppm, J en Hz)
2-216	3,76	433,2	2	-	DMSO δ 8,91 (s, 2H), 8,44 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 6,92 (s, 2H), 4,29 (s, 4H), 3,79 (s, 4H), 3,45 (m, 4H), 3,25 (s, 3H),
2-217	4,79	355,2	3	-	DMSO δ 8,90 (s, 2H), 8,18 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,85 (s, 2H), 4,28 (s, 4H), 3,77 (m, 4H), 2,74 (s, 3H),
2-218	3,53 y 3,76	524,3	2	0,028	DMSO δ 8,75 (s, 2H), 8,38 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 6,82 (s, 2H), 4,25 (s, 4H), 4,00 (s, 2H), 3,76 (s, 6H), 2,36 (s, 2H), 1,34 (s, 9H), 1,15 (d, J = 5,8, 6H),
2-219	0,39	502,2	3	0,003	DMSO δ 8,76 (s, 2H), 8,39 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 6,82 (s, 2H), 4,25 (s, 4H), 4,02 (s, 2H), 3,76 (m, 4H), 3,34 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,53 (m, 2H), 1,20 (d, J = 5,8, 6H),
2-220	0,43	488,2	3	0,013	DMSO δ 8,77 (s, 2H), 8,41 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 6,83 (s, 2H), 4,23 (m, 4H), 3,77 (m, 4H), 3,65 (s, 2H), 3,18 (m, 4H), 3,04 (c, J = 7,4, 2H), 2,51 (m, 4H), 1,20 (t, J = 7,4, 3H),
2-221	3,73 y 4,03	516,3	3	0,011	DMSO δ 8,76 (s, 2H), 8,41 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 6,83 (s, 2H), 4,22 (m, 4H), 3,76 (m, 4H), 3,66 (s, 2H), 3,14 (m, 4H), 2,88 (m, 2H), 2,51 (m, 4H), 2,11 (m, 1H), 1,01 (d, J = 6,5, 6H),
2-222	4,07	445,1	3	0,082	DMSO δ 8,57 (s, 2H), 8,21 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,63 (s, 2H), 4,03 (s, 4H), 3,61 (s, 2H), 3,56 (m, 4H), 2,89 (m, 4H), 2,76 (m, 4H),
2-223	2,74	342,2	2	-	DMSO δ 8,80 (s, 2H), 8,35 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,79 (s, 2H), 5,43 (s, 1H), 4,83 (t, J = 5,2, 1H), 4,07 (d, J = 11,5, 1H), 3,95 (d, J = 8,9, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,59 (m, 3H), 3,36 (m, 2H), 2,33 (s, 3H),
2-224	3,60	384,2	2	25,4	DMSO δ 8,77 (s, 2H), 8,39 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,80 (s, 2H), 5,51 (s, 2H), 3,93 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,34 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,32 (s, 3H),
2-225	4,23	536,3	3	-	DMSO δ 8,74 (s, 2H), 8,35 (s, 1H), 7,70 (m, 6H), 6,82 (s, 2H), 4,20 (s, 4H), 3,74 (m, 4H), 3,60 (s, 2H), 2,90 (s, 4H), 2,50 (m, 4H),
2-226	0,36	396,3	4	0,077	DMSO δ 8,76 (s, 2H), 8,40 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 6,82 (s, 2H), 4,22 (s, 4H), 3,76 (m, 4H), 3,55 (s, 2H), 3,35 (s, 1H), 2,69 (m, 4H), 2,37 (m, 4H),
2-227	3,58	370,2	2	6,09	CDCl ₃ δ 8,74 (s, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 5,59 (s, 2H), 4,53 (d, J = 11,7, 1H), 4,05 (t, J = 12,2, 1H), 3,95 (dd, J = 11,8, 3,7, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,63 (m, 1H), 2,42 (s, 3H),

(continuación)

Comp. Nº.	t _R	[M+1] ⁺	Proc.	Cl ₅₀ PI3Kα (μM)	RMN de ¹ H (300 MHz; δ en ppm, J en Hz)
2-228	0,35 y 2,84	500,4	3	0,108	DMSO δ 8,77 (s, 2H), 8,40 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 6,83 (s, 2H), 4,21 (m, 4H), 3,76 (m, 4H), 3,63 (s, 2H), 3,38 (s, 2H), 3,19 (dd, J = 10,7, 2,3, 2H), 2,96 (d, J = 10,0, 2H), 2,85 (s, 3H), 1,99 (m, 2H), 1,66 (c, J = 6,1, 2H),
2-229	0,35 y 0,87	411,3	3	0,114	DMSO δ 8,76 (s, 2H), 8,40 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 6,82 (s, 2H), 4,52 (d, J = 4,1, 1H), 4,22 (s, 4H), 3,76 (m, 4H), 3,56 (s, 2H), 3,42 (m, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,10 (t, J = 9,7, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,40 (m, 2H),
2-230	0,34	481,4	3	0,034	DMSO δ 8,77 (s, 2H), 8,41 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 6,83 (s, 2H), 4,23 (s, 4H), 3,76 (m, 4H), 3,62 (s, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,44 (m, 2H), 3,05 (s, 2H), 2,43 (m, 4H), 2,16 (s, 6H),
2-231	0,34	510,4	3	0,085	DMSO δ 8,77 (s, 2H), 8,41 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 6,83 (s, 2H), 5,34 (c, J = 6,8, 1H), 4,23 (s, 4H), 3,77 (m, 4H), 3,64 (s, 2H), 3,45 (m, 4H), 2,49 (m, 2H), 2,41 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,28 (d, J = 6,7, 3H),
2-232	0,42 y 3,03	524,2 y 424,2	2	-	MeOD δ 8,80 (s, 2H), 8,18 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,54 (m, 2H), 4,31 (s, 4H), 3,85 (s, 4H), 3,40 (s, 4H), 2,52 (s, 4H), 1,54 (s, 6H), 1,42 (s, 9H),
2-233	2,40 y 2,87	502,2	3	-	DMSO δ 8,80 (s, 2H), 8,44 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 6,86 (s, 2H), 4,25 (m, 4H), 3,79 (m, 6H), 3,59 (s, 3H), 2,87 (m, 3H), 2,72 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,91 (m, 2H), 1,54 (m, 2H),
2-234	0,39	468,2	3	-	DMSO δ 8,77 (s, 2H), 8,42 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 6,85 (s, 2H), 4,85 (d, J = 7,0, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,23 (m, 4H), 3,78 (m, 4H), 3,64 (s, 2H), 3,44 (m, 4H), 2,40 (m, 4H), 1,16 (d, J = 6,5, 3H),
2-235	0,41 y 2,71	488,2	3	-	DMSO δ 8,76 (s, 2H), 8,42 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 6,84 (s, 2H), 4,23 (m, 4H), 3,78 (m, 6H), 3,34 (m, 4H), 2,89 (s, 3H), 2,73 (m, 4H), 1,79 (m, 2H),
2-236	0,41	424,2	3	-	MeOD δ 8,71 (s, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 4,20 (m, 4H), 3,75 (m, 4H), 3,21 (s, 2H), 2,73 (m, 4H), 2,50 (m, 4H), 1,39 (s, 6H),
2-237	4,70	407,1	5	-	DMSO δ 13,29 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,47 (m, 1H), 4,42 (c, J = 7,1, 2H), 4,28 (m, 4H), 3,82 (m, 4H), 2,64 (s, 3H), 1,40 (t, J = 7,1, 3H),
2-238	4,07	379,1	5	-	
2-239	3,92	349,1	5	-	
2-240	3,65	423,2	5	-	
2-241	4,34	486,3	5	-	

(continuación)

Comp. Nº.	t _R	[M+1] ⁺	Proc.	Cl ₅₀ PI3Kα (μM)	RMN de ¹ H (300 MHz; δ en ppm, J en Hz)
2-242	0,40 y 3,01	502,3	3	0,016	DMSO δ 8,77 (s, 2H), 8,37 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 6,82 (s, 2H), 4,25 (s, 4H), 3,77 (m, 4H), 3,07 (s, 4H), 2,84 (s, 3H), 2,54 (m, 4H), 1,47 (s, 6H),
2-243	2,97	555,1	2	-	DMSO δ 8,89 (d, J = 10,8, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,7, 2H), 7,54 (dd, J = 8,5, 6,5, 4H), 7,34 (d, J = 8,9, 2H), 4,27 (m, 4H), 3,78 (m, 4H), 3,49 (m, 4H), 2,50 (s, 3H), 2,31 (m, 4H), 2,19 (s, 3H),
2-244	4,58	473,4	2	0,144	DMSO δ 9,22 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,6, 2H), 7,88 (d, J = 8,7, 2H), 7,57 (m, 5H), 7,41 (s, 1H), 4,24 (m, 4H), 3,78 (m, 4H), 2,50 (s, 3H),
2-245	5,33	487,3	2	-	DMSO δ 9,14 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,7, 2H), 7,90 (d, J = 8,7, 2H), 7,58 (m, 5H), 7,36 (s, 1H), 4,27 (m, 4H), 3,81 (s, 3H), 3,78 (m, 4H), 2,50 (s, 3H),

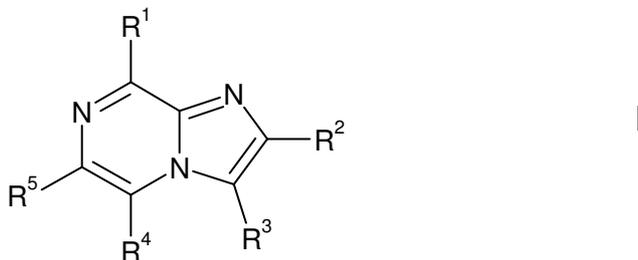
Tabla 5 Cl₅₀ de la inhibición de fosforilación de AKT de algunos compuestos representativos de los ejemplos (μM), probada en el procedimiento anteriormente descrito de ensayo de célula

5

Comp. Nº.	p-AKT en célula	Comp. Nº.	p-AKT en célula
2-01	0,132	2-171	0,379
2-10	0,048	2-172	0,149
2-13	0,714	2-175	0,469
2-16	0,503	2-186	0,281
2-17	0,391	2-188	0,060
2-50	0,008	2-191	0,034
2-66	0,014	2-192	0,070
2-67	0,198	2-196	0,134
2-74	0,037	2-219	0,244
2-75	0,077	2-220	0,098
2-79	0,042	2-221	0,135
2-119	0,087	2-222	0,095
2-142	0,116		
2-154	1,05		
2-164	0,034		

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de fórmula I:



I

5 en la que:

R¹ representa:

(a) -N(R^{1a})R^{1b},

en la que R^{1a} y R^{1b} están enlazados entre sí para formar, junto con el átomo de nitrógeno al que están necesariamente unidos, un anillo de 5 a 7 miembros que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos más, que contiene opcionalmente uno o dos enlaces dobles, y opcionalmente dicho anillo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de =O y B¹;

(b) un grupo heterocicloalquilo (unido a la imidazopirazina requerida mediante un átomo de carbono), sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de =O y B²;

(c) un grupo heteroarilo monocíclico sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de B³;

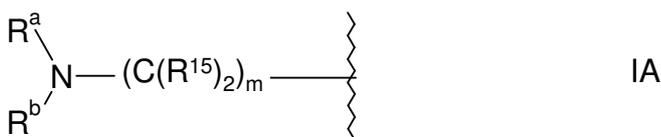
15 R² y R³ representan, independientemente:

(i) hidrógeno;

(ii) Q¹;

(iii) alquilo de C₁₋₁₂ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de =O, =S, =N(R^{10a}) y Q²; o

R² o R³ pueden representar un fragmento de fórmula IA:



IA

20

m representa 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

cada R¹⁵ representa hidrógeno, halógeno o alquilo de C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de E¹; o

los dos grupos R¹⁵ pueden estar enlazados entre sí para formar (junto con el átomo de carbono requerido al que necesariamente están unidos los grupos R¹⁵), un anillo de 3 a 6 miembros (espirocíclico), dicho anillo contiene opcionalmente uno o más enlaces dobles, y contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno, azufre y oxígeno, y dicho anillo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de E²;

30 R^a y R^b están enlazados entre sí junto con el átomo de nitrógeno requerido al que necesariamente están unidos, para formar un primer grupo cíclico de 3 a 7 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno, azufre y oxígeno, y dicho anillo:

(a) está fusionado con un segundo anillo que es un grupo heterocicloalquilo saturado de 3 a 7 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo carbocíclico saturado de 3 a 12 miembros, o un anillo carbocíclico o heterocíclico insaturado de 5 a 12 miembros;

35 (b) comprende un grupo enlazador -(C(R^x)₂)_p- y/o -(C(R^x)₂)_r-O-(C(R^x)₂)_s- (en la que p es 1 o 2; r es 0 o 1; s es 0 o 1; y

cada R^x representa independientemente hidrógeno o alquilo de C_{1-6} , que enlaza cualesquiera dos átomos no adyacentes del primer anillo de 3 a 7 miembros (es decir, formando una estructura de puente); o

5 (c) comprende un segundo anillo que es un anillo carbocíclico saturado de 3 a 12 miembros, o un grupo heterocicloalquilo saturado de 3 a 7 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados de oxígeno y nitrógeno, y dicho segundo anillo está enlazado junto con el primer anillo mediante un solo átomo de carbono común a los dos anillos (es decir, formando un espirociclo);

todos estos grupos cíclicos definidos por el enlace entre R^a y R^b , están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de =O y E^3 ;

10 R^4 representa hidrógeno o un sustituyente seleccionado de halógeno, -CN, -OR^{10b}, -N(R^{10b})R^{11b}, -C(O)N(R^{10b})R^{11b}, -C(O)R^{10b}, alquilo de C_{1-6} y heterocicloalquilo, estos últimos dos grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de E^4 y =O;

pero en la que por lo menos uno de R^2 , R^3 y R^4 representa un sustituyente diferente de hidrógeno;

R^5 representa arilo o heteroarilo (ambos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de E^5);

15 cada Q^1 y Q^2 representa, independientemente cada vez que se usa aquí: halógeno, -CN, -NO₂, -N(R^{10a})R^{11a}, -OR^{10a}, -C(=Y)-R^{10a}, -C(=Y)-OR^{10a}, -C(=Y)N(R^{10a})R^{11a}, -OC(=Y)-R^{10a}, -OC(=Y)-OR^{10a}, -OC(=Y)N(R^{10a})R^{11a}, -OS(O)₂OR^{10a}, -OP(=Y)(OR^{10a})(OR^{11a}), -OP(OR^{10a})(OR^{11a}), -N(R^{12a})C(=Y)R^{11a}, -N(R^{12a})C(=Y)OR^{11a}, -N(R^{12a})C(=Y)N(R^{10a})R^{11a}, -NR^{12a}S(O)₂R^{10a}, -NR^{12a}S(O)₂N(R^{10a})R^{11a}, -S(O)₂N(R^{10a})R^{11a}, -SC(=Y)R^{10a}, -S(O)₂R^{10a}, -SR^{10a}, -S(O)R^{10a}, alquilo de C_{1-12} , heterocicloalquilo (estos últimos dos grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de =O, =S, =N(R^{10a}) y E^6), arilo o heteroarilo (estos últimos dos grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de E^7);

20 cada B^1 , B^2 y B^3 , independientemente, representa halógeno, -NO₂, -CN, -N(R^{10a})R^{11a}, -OR^{10a}, -C(=Y)-R^{10a}, -C(=Y)-OR^{10a}, -C(=Y)N(R^{10a})R^{11a}, -N(R^{12a})C(=Y)R^{11a}, -N(R^{12a})C(=Y)OR^{11a}, -N(R^{12a})C(=Y)N(R^{10a})R^{11a}, -NR^{12a}S(O)₂R^{10a}, -NR^{12a}S(O)₂N(R^{10a})R^{11a}, -S(O)₂N(R^{10a})R^{11a}, -SC(=Y)R^{10a}, -SC(=Y)OR^{10a}, -S(O)₂R^{10a}, alquilo de C_{1-12} , heterocicloalquilo (estos últimos dos grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de =O y E^8), arilo o heteroarilo (estos últimos dos grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de E^9);

30 o cualesquiera dos sustituyentes B^1 , cuando están unidos al mismo átomo de carbono (formando así un espirociclo), pueden estar enlazados entre sí para formar un anillo de 3 a 12 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos, dicho anillo contiene opcionalmente uno o más enlaces dobles, y dicho anillo mismo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, =O y alquilo de C_{1-3} sustituido opcionalmente con uno o más átomos de flúor;

35 cada R^{10a} , R^{11a} , R^{12a} , R^{10b} y R^{11b} representa, independientemente en cada ocasión que se usa en el presente documento, hidrógeno, alquilo de C_{1-12} , heterocicloalquilo (estos últimos dos grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de =O, =S, =N(R²⁰) y E^{10}), arilo o heteroarilo (estos últimos dos grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de E^{11}); o

40 cualquier par relevante de R^{10a} , R^{11a} y R^{12a} , y/o cualquier par de R^{10b} y R^{11b} , pueden estar enlazados entre sí para formar un anillo de 3 a 20 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos, que contiene opcionalmente una o más insaturaciones, y dicho anillo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de =O, =S, =N(R²⁰) y E^{12} ;

cada E^1 , E^2 , E^3 , E^4 , E^5 , E^6 , E^7 , E^8 , E^9 , E^{10} , E^{11} y E^{12} representa, independientemente en cada ocasión que se usa en el presente documento:

(i) Q^4 ;

(ii) alquilo de C_{1-12} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de =O y Q^5 ; o

45 cualesquiera dos grupos E^1 , E^2 , E^3 , E^4 , E^5 , E^6 , E^7 , E^8 , E^9 , E^{10} , E^{11} o E^{12} , pueden estar enlazados entre sí para formar un anillo de 3 a 12 miembros que contiene opcionalmente una o más insaturaciones, y dicho anillo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de =O y J^1 ;

50 cada Q^4 y Q^5 representa, independientemente en cada ocasión que se usa en el presente documento: halógeno, -CN, -NO₂, -N(R²⁰)R²¹, -OR²⁰, -C(=Y)-R²⁰, -C(=Y)-OR²⁰, -C(=Y)N(R²⁰)R²¹, -OC(=Y)-R²⁰, -OC(=Y)-OR²⁰, -OC(=Y)N(R²⁰)R²¹, -OS(O)₂OR²⁰, -OP(=Y)(OR²⁰)(OR²¹), -OP(OR²⁰)(OR²¹), -N(R²²)C(=Y)R²¹, -N(R²²)C(=Y)OR²¹, -N(R²²)C(=Y)N(R²⁰)R²¹, -NR²²S(O)₂R²⁰, -NR²²S(O)₂N(R²⁰)R²¹, -S(O)₂N(R²⁰)R²¹, -SC(=Y)R²⁰, -S(O)₂R²⁰, -SR²⁰, -S(O)R²⁰, alquilo de C_{1-6} , heterocicloalquilo (estos últimos dos grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de =O y J^2), arilo o heteroarilo (estos últimos dos grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de J^3);

cada Y representa, independientemente en cada ocasión que se usa en el presente documento, =O, =S, =NR²³ o =N-CN;

5 cada R²⁰, R²¹, R²² y R²³ representa, independientemente en cada ocasión que se usa en el presente documento, hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, heterocicloalquilo (estos últimos dos grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de J⁴ y =O), arilo o heteroarilo (estos últimos dos grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de J⁵); o

cualquier par relevante de R²⁰, R²¹ y R²² pueden estar enlazados entre sí para formar un anillo de 3 a 20 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos, que contiene opcionalmente una o más insaturaciones, y dicho anillo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de J⁶ y =O;

10 cada J¹, J², J³, J⁴, J⁵ y J⁶ representa, independientemente en cada ocasión que se usa en el presente documento:

(i) Q⁷;

(ii) alquilo de C₁₋₆ o heterocicloalquilo, ambos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de =O y Q⁸;

15 cada Q⁷ y Q⁸ representa, independientemente en cada ocasión que se usa en el presente documento: -CN, halógeno, -N(R⁵⁰)R⁵¹, -OR⁵⁰, -C(=Y^a)-R⁵⁰, -C(=Y^a)-OR⁵⁰, -C(=Y^a)N(R⁵⁰)R⁵¹, -N(R⁵²)C(=Y^a)R⁵¹, -NR⁵²S(O)₂R⁵⁰, -S(O)₂R⁵⁰, -SR⁵⁰, -S(O)R⁵⁰ o alquilo de C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o más átomos de flúor;

cada Y^a representa, independientemente en cada ocasión que se usa en el presente documento, =O, =S, =NR⁵³ o =N-CN;

20 cada R⁵⁰, R⁵¹, R⁵² y R⁵³ representa, independientemente en cada ocasión que se usa en el presente documento, hidrógeno o alquilo de C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de flúor, -OR⁶⁰ y -N(R⁶¹)R⁶²; o

cualquier par relevante de R⁵⁰, R⁵¹ y R⁵² pueden estar enlazados entre sí para formar un anillo de 3 a 8 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos, que contiene opcionalmente una o más insaturaciones, y dicho anillo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de =O y alquilo de C₁₋₃;

25 R⁶⁰, R⁶¹ y R⁶² representan, independientemente, hidrógeno o alquilo de C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o más átomos de flúor;

o un éster, amida, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2.- Un compuesto reivindicado en la reivindicación 1, en el que:

30 R⁴ representa hidrogeno o un sustituyente seleccionado de halógeno, -CN, -OR^{10b}, -N(R^{10b})R^{11b}, -C(O)N(R^{10b})R^{11b}, alquilo de C₁₋₆ y heterocicloalquilo, estos últimos dos grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de E⁴ y =O; y

cada Q⁷ y Q⁸ representa, independientemente en cada ocasión que se usa en el presente documento, halógeno, -N(R⁵⁰)R⁵¹, -OR⁵⁰, -C(=Y^a)-R⁵⁰, -C(=Y^a)-OR⁵⁰, -C(=Y^a)N(R⁵⁰)R⁵¹, -N(R⁵²)C(=Y^a)R⁵¹, -NR⁵²S(O)₂R⁵⁰, -S(O)₂R⁵⁰, -SR⁵⁰, -S(O)R⁵⁰ o alquilo de C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o más átomos de flúor.

35 3.- Un compuesto reivindicado en la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que: R¹ representa -N(R^{1a})R^{1b}, en la que R^{1a} y R^{1b} están enlazados entre sí para formar un anillo de 6 miembros que contiene un heteroátomo adicional de oxígeno (formando así un grupo morfolinilo), dicho anillo puede no estar sustituido, o puede estar sustituido con uno o más grupos B¹ (preferentemente dichos grupos no están sustituidos); R² y R³ representan, independientemente, hidrógeno o un sustituyente seleccionado de halógeno (por ejemplo, bromo, cloro, yodo), -CN, -N(R^{10a})R^{11a}, -C(=Y)OR^{10a}, -C(=Y)-R^{10a}, -C(=Y)-N(R^{10a})R^{11a}, alquilo de C₁₋₆ (sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes (por ejemplo uno) seleccionados de E⁶), y heterocicloalquilo (por ejemplo, un grupo heterocicloalquilo de 5 o, preferentemente, de 6 miembros, que contiene preferentemente un heteroátomo (por ejemplo, nitrógeno), y que puede contener una insaturación, por ejemplo un enlace doble, formando así por ejemplo un anillo de piperidinilo, por ejemplo 4-piperidinilo, por ejemplo en la que la posición 1,2 contiene opcionalmente un enlace doble), dicho grupo heterocicloalquilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de =O y, preferentemente, E⁶ (por ejemplo en la que el sustituyente E⁶ está localizado en un heteroátomo de nitrógeno); R⁴ representa hidrógeno, cloro, bromo, yodo o -CN; R⁵ representa arilo (por ejemplo, fenilo) o heteroarilo (por ejemplo, un grupo heteroarilo monocíclico de 5 o, preferentemente, de 6 miembros, o un grupo heteroarilo bicíclico de 10 o, preferentemente, de 9 miembros, en la que, en ambos casos, están presentes uno o dos heteroátomos, seleccionados preferentemente de nitrógeno, formando así por ejemplo piridilo, indazolilo, indolilo, pirimidinilo, indolonilo o pirrolopiridina, tal como pirrolo[2,3]piridina), ambos grupos R⁵ sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes (por ejemplo uno o dos) seleccionados de E⁵; cada R^{10a}, R^{11a}, R^{12a}, R^{10b} y R^{11b} (por ejemplo cada R^{10a} y R^{11a}) representa, independientemente, hidrógeno o alquilo de C₁₋₆ (por ejemplo, de C₁₋₄) sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de =O y E¹⁰; o cualquier par relevante de R^{10a}, R^{11a} y R^{12a} (por ejemplo

- 5 R^{10a} y R^{11a}) (por ejemplo cuando ambos están unidos al mismo átomo de nitrógeno), pueden estar enlazados entre sí para formar un anillo de 4 a 8 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional, y sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de =O y E^{12} ; y/o cada E^1 , E^2 , E^3 , E^4 , E^5 , E^6 , E^7 , E^8 , E^9 , E^{10} , E^{11} y E^{12} representa, independientemente, alquilo de C_{1-12} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de =O y Q^5 o, preferentemente, cada E^1 a E^{12} representa independientemente Q^4 .
- 10 4.- Un compuesto reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que cada Q^4 y Q^5 (por ejemplo cada Q^4) representa, independientemente, halógeno, $-N(R^{20})R^{21}$, $-OR^{20}$, $-C(=Y)-OR^{20}$, $-C(=Y)N(R^{20})R^{21}$, $-N(R^{22})C(=Y)R^{21}$, $-N(R^{22})C(=Y)N(R^{20})R^{21}$, $-NR^{22}S(O)_2R^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$ y/o alquilo de C_{1-6} (sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de =O y J^2); y/o cada R^{20} , R^{21} , R^{22} y R^{23} (por ejemplo cada R^{20} y R^{21}) representa, independientemente, hidrógeno o alquilo de C_{1-6} (por ejemplo de C_{1-4}) sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de =O y J^4 ; o cualquier par relevante de R^{20} , R^{21} y R^{22} (por ejemplo R^{20} y R^{21}) (por ejemplo cuando ambos están unidos al mismo átomo de nitrógeno), pueden estar enlazados entre sí para formar un anillo de 4 a 8 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional, y sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de =O y J^6 .
- 15 5.- Un compuesto reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que: cada J^1 , J^2 , J^3 , J^4 , J^5 y J^6 representa, independientemente, alquilo de C_{1-6} (por ejemplo de C_{1-3}) sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de Q^8 ; o muy preferentemente J^1 a J^6 representan un sustituyente seleccionado de Q^7 ; cada Q^7 y Q^8 representa independientemente halógeno, $-N(R^{50})R^{51}$, $-OR^{50}$, $-C(=Y^a)-OR^{50}$, $-C(=Y^a)-R^{50}$, $-S(O)_2R^{50}$ o alquilo de C_{1-3} sustituido opcionalmente con uno o más átomos de flúor; cada R^{50} , R^{51} , R^{52} y R^{53} representa independientemente hidrógeno o alquilo de C_{1-6} (por ejemplo de C_{1-4}) sustituido opcionalmente con uno o más átomos de flúor; y/o cada R^{60} , R^{61} y R^{62} representa independientemente hidrógeno o alquilo de C_{1-2} (por ejemplo, metilo).
- 20 6. - Un compuesto reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, seleccionándose el compuesto del grupo que consiste en:
- 25 6-(3-Hidroxifenil)-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxilato de etilo;
 ácido 6-((3-hidroxifenil)-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxílico);
 6-((3-hidroxifenil)-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazina-2-carbaldehído;
 3-((2-(hidroximetil)-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenol);
 4-((6-(3-hidroxifenil)-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)metil)-piperazina-1-carboxilato de tert-butil;
- 30 1-((4-((6-(3-hidroxifenil)-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)metil)-piperazin-1-il)etanona);
 3-((2-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenol);
 4-(((6-(3-hidroxifenil)-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)metil)piperazin-2-ona);
 3-((8-morfolino-2-(morfolinometil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenol);
 1-((4-((6-(3-hidroxifenil)-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)metil)-piperazin-1-il)sulfonilmetano);
- 35 (6-((3-hidroxifenil)-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)(4-sulfonilmetil-piperazin-1-il)metanona);
 3-((8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenol);
 3-((2-(trifluorometil)-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenol);
 3-((2-ciclopropil-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenol);
 (6-((1H-indazol-4-il)-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona);
- 40 (6-((1H-indazol-4-il)-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)(4-sulfonilmetil-piperazin-1-il)metanona);
 6-((1H-indazol-4-il)-2-((4-sulfonilmetilpiperazin-1-il)metil)-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazina);
 (6-((1H-indazol-4-il)-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)(piperazin-1-il)-metanona);
 2-ciclopropil-6-(1H-indazol-4-il)-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazina);
 2-((trifluorometil)-6-(1H-indazol-4-il)-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazina);
- 45 6-((1H-indazol-4-il)-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida);

- 6-((1H-indazol-4-il)-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazina-2-carbonitrilo;
 3-(2-metil-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenol;
 6-((1H-indazol-4-il)-2-metil-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazina;
 6-((1H-indol-5-il)-2-metil-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazina;
 5 2-metil-8-morfolino-6-(piridin-3-il)imidazo[1,2-a]pirazina;
 6-((5-metoxipiridin-3-il)-2-metil-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazina;
 N-sulfonilmetil-3-(2-metil-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)bencenamina;
 1-metil-3-(4-(2-metil-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenil)urea;
 5-((2-metil-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)piridin-3-ol;
 10 2-metil-8-morfolino-6-(piridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina;
 6-((3-metoxifenil)-2-metil-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazina;
 5-cloro-2-metil-8-morfolino-6-(piridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina;
 5-cloro-2-metil-8-morfolino-6-(piridin-3-il)imidazo[1,2-a]pirazina;
 8-morfolino-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida;
 15 6-((1H-indazol-4-il)-2-metil-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazina-5-carbonitrilo;
 3-((3-(4-metilpiperazin-1-il)-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenol;
 6-((1H-indazol-4-il)-3-(4-metilpiperazin-1-il)-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazina;
 3-((3-(4-sulfonilmetilpiperazin-1-il)-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenol;
 3-((8-morfolino-3-(piperazin-1-il)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenol;
 20 6-((1H-indazol-4-il)-3-(4-sulfonilmetilpiperazin-1-il)-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazina;
 3-bromo-6-(1H-indazol-4-il)-2-metil-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazina;
 2-(4-(6-(1H-indazol-4-il)-2-metil-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)acetato de terc-butilo;
 3-((1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-6-(1H-indazol-4-il)-2-metil-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazina;
 3-((1,2,3,6-tetrahidro-1-metilpiridin-4-il)-6-(1H-indazol-4-il)-2-metil-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazina;
 25 3-((1,2,3,6-tetrahidro-1-sulfonilmetilpiridin-4-il)-6-(1H-indazol-4-il)-2-metil-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazina;
 2-(4-(6-(1H-indazol-4-il)-2-metil-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)piperidin-1-il)acetato de tert-butilo;
 5-cloro-6-(3-metoxifenil)-2-metil-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazina;
 3-((5-cloro-2-metil-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenol;
 5-((2-((4-sulfonilmetilpiperazin-1-il)metil)-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)pirimidin-2-amina;
 30 6-((1H-indazol-4-il)-8-morfolino-3-(piperazin-1-il)imidazo[1,2-a]pirazina;
 6-(1H-indazol-4-il)-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxilato de etilo;
 5-yodo-6-(3-metoxifenil)-2-metil-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazina;
 5-cloro-6-(1H-indazol-4-il)-2-metil-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazina;
 5-bromo-6-(1H-indazol-4-il)-2-metil-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazina;
 35 5-yodo-2-metil-8-morfolino-6-(piridin-3-il)imidazo[1,2-a]pirazina;
 6-((1H-indazol-4-il)-2-metil-8-morfolino-3-(piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]pirazina;
 6-((1H-indazol-4-il)-2-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazina;

- 6-((1H-indazol-4-il)-2-metil-3-(1-sulfonilmetilpiperidin-4-il)-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazina;
 5-cloro-6-(1H-indazol-4-il)-8-morfolino-2-((4-sulfonilmetilpiperazin-1-il)-metil)imidazo[1,2-a]pirazina;
 6-((6-metoxipiridin-3-il)-2-((4-sulfonilmetilpiperazin-1-il)metil)-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazina;
 6-((3-metoxifenil)-2-metil-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazina-3-carbonitrilo;
- 5 4-(6-(1H-indazol-4-il)-2-metil-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazina-3-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo;
 6-((1H-indazol-4-il)-2-metil-8-morfolino-N-(piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]-pirazina-3-carboxamida;
 6-((5-metoxipiridin-3-il)-2-((4-sulfonilmetilpiperazin-1-il)metil)-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazina;
 5-((2-((4-sulfonilmetilpiperazin-1-il)metil)-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)piridin-2-amina;
 6-((2-metoxipirimidin-5-il)-2-((4-sulfonilmetilpiperazin-1-il)metil)-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazina;
- 10 4-((2-((4-sulfonilmetilpiperazin-1-il)metil)-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)benzamida;
 5-((2-((4-sulfonilmetilpiperazin-1-il)metil)-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)indolin-2-ona;
 6-((5-fluoro-1H-indol-4-il)-2-((4-sulfonilmetilpiperazin-1-il)metil)-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina;
 6-((1H-indol-4-il)-2-((4-sulfonilmetilpiperazin-1-il)metil)-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina;
 3-((2-((4-sulfonilmetilpiperazin-1-il)metil)-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)benzamida;
- 15 6-((1H-indazol-4-il)-3-yodo-2-metil-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazina;
 N-etil-6-(1H-indazol-4-il)-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida;
 2-(((4-sulfonilmetilpiperazin-1-il)metil)-8-morfolino-6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina;
 6-((1H-Indazol-4-il)-N-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-2-metil-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina-3-carboxamida;
 6-((1H-Indazol-4-il)-2-metil-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina-3-carboxamida;
- 20 1-[6-(1H-Indazol-4-il)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-piperidin-4-ilamina;
 6-((1H-Indazol-4-il)-N-metil-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida;
 N-{5-[2-(4-Metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-piridin-2-il}-acetamida;
 1-{4-[2-(4-Metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-fenil}-3-metil-urea;
 5-[2-(4-Metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-3-trifluorometilpiridin-2-ilamina;
- 25 6-((1H-Indazol-4-il)-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina-5-carbonitrilo;
 N,N-Dimetil-6-(1H-indazol-4-il)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida;
 [6-((1H-Indazol-4-il)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazin-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona;
 6-((3-Hidroxi-fenil)-2-metil-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina-3-carbonitrilo;
 4-[2-(4-Metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-fenilamina;
- 30 2-((4-Metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-8-morfolin-4-il-6-(1H-pirazol-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazina;
 8-Morfolin-4-il-6-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida;
 8-Morfolin-4-il-6-piridin-3-il-imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida;
 6-((2-Amino-pirimidin-5-il)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida;
 6-((1H-Indol-4-il)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida;
- 35 6-((5-Fluoro-1H-indol-4-il)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida;
 6-((2-Amino-pirimidin-5-il)-5-cloro-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida;

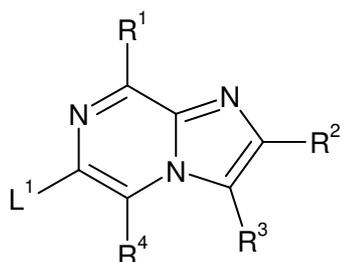
- Éster terc-butílico del ácido 8-[6-(1H-indazol-4-il)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazin-2-ilmetil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico;
- Éster terc-butílico del ácido 9-[6-(1H-indazol-4-il)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazin-2-ilmetil]-3,9-diaza-espiro[5.5]undecano-3-carboxílico;
- 5 Éster terc-butílico del ácido 5-[6-(1H-indazol-4-il)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazin-2-ilmetil]-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- Éster terc-butílico del ácido 2-[6-(1H-indazol-4-il)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazin-2-ilmetil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico;
- 5-Cloro-8-morfolin-4-il-6-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida;
- 10 5-Cloro-8-morfolin-4-il-6-piridin-3-il-imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida;
- 6-((3-Cloro-1H-indol-4-il)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida;
- 5-Cloro-6-(3-cloro-1H-indol-4-il)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida;
- 6-((3-Cloro-5-fluoro-1H-indol-4-il)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida;
- 5-Cloro-6-(3-cloro-5-fluoro-1H-indol-4-il)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida;
- 15 Éster metílico del ácido 6-((1H-indazol-4-il)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazin-2-il)-acético;
- 5-[5-Cloro-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-pirimidin-2-ilamina;
- 5-Cloro-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-6-(6-metoxi-piridin-3-il)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina;
- 5-Cloro-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-6-(5-metoxi-piridin-3-il)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina;
- 3-[6-(1H-Indazol-4-il)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazin-2-ilmetil]-3,9-diaza-espiro[5.5]undecano;
- 20 5-Cloro-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-6-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina;
- 5-[5-Cloro-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
- 5-Cloro-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-8-morfolin-4-il-6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-imidazo[1,2-a]pirazina;
- 5-Cloro-6-(4-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina;
- 25 5-[5-Cloro-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-piridin-2-ilamina;
- 2-((Hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-ilmetil)-6-(1H-indazol-4-il)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina;
- 2-((2,8-Diaza-espiro[4.5]dec-2-ilmetil)-6-(1H-indazol-4-il)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina;
- 8-Piperidin-1-il-6-piridin-3-il-imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida;
- 6-((2-Amino-pirimidin-5-il)-8-piperidin-1-il-imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida;
- 30 4-[5-Cloro-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-benzamida;
- 6-((3-Cloro-5-fluoro-1H-indol-4-il)-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina;
- 5-Cloro-6-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina;
- 5-Cloro-6-(3-cloro-5-fluoro-1H-indol-4-il)-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina;
- 2-((4-Metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-8-morfolin-4-il-6-pirimidin-5-il-imidazo[1,2-a]pirazina;
- 35 2-((4-Metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-6-(6-metil-piridin-3-il)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina;
- 6-((1H-Indazol-5-il)-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina;
- 6-((1H-Indazol-4-il)-2-(5-metanosulfonil-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-ilmetil)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina;
- 6-((1H-Indazol-4-il)-2-(8-metanosulfonil-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-ilmetil)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina;
- 8-[6-(1H-Indazol-4-il)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazin-2-ilmetil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-1-ona;

- 8-[6-(1H-Indazol-4-il)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazin-2-ilmetil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-3-ona;
 5-[2-Metil-8-(2-amino-pirimidin-5-il)-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-pirimidin-2-ilamina;
 1-[6-(1H-Indazol-4-il)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-piperidin-3-ilamina;
 6-((1H-Indazol-4-il)-2-(2-metanosulfonil-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-8-ilmetil)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina;
 5 5-Cloro-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-6-(6-metil-piridin-3-il)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina;
 5-Cloro-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-8-morfolin-4-il-6-pirimidin-5-il-imidazo[1,2-a]pirazina;
 Éster etílico del ácido 6-((1H-indazol-4-il)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxílico;
 Éster etílico del ácido 6-((2-amino-pirimidin-5-il)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxílico;
 N-(3-(Dimetilamino)propil)-6-(1H-indazol-4-il)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida;
 10 6-((1H-Indazol-4-il)-N-(3-metoxipropil)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida;
 N-(2-(Dimetilamino)etil)-6-(1H-indazol-4-il)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida;
 6-((1H-Indazol-4-il)-8-morfolin-4-il-N-(2-morfolinoetil)-imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida;
 5-[2-Metil-8-morfolin-4-il-3-(1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-pirimidin-2-ilamina;
 N-Bencil-2-[5-hidroximetil-6-(1H-indazol-4-il)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazin-2-il]-acetamida;
 15 6-((1H-Indazol-4-il)-2-(2-metanosulfonil-2,7-diaza-espiro[3.5]non-7-ilmetil)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina;
 N-(3-(Dimetilamino)propil)-8-morfolin-4-il-6-piridin-3-il-imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida;
 N-(2-(Dimetilamino)etil)-8-morfolin-4-il-6-piridin-3-il-imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida;
 N-(3-Metoxipropil)-8-morfolin-4-il-6-piridin-3-il-imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida;
 3-[6-(1H-Indazol-4-il)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazin-2-ilmetil]-9-metanosulfonil-3,9-diazaspiro[5.5]undecano;
 20 6-((1H-Indazol-4-il)-2-(7-metanosulfonil-2,7-diaza-espiro[3.5]non-2-ilmetil)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina;
 5-Cloro-6-(1H-indol-5-il)-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina;
 2-((4-Metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-6-(4-metil-piridin-3-il)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina;
 2-((4-Metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-6-(6-metoxi-4-metil-piridin-3-il)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina;
 N-(2-Metoxietil)-8-morfolin-4-il-6-piridin-3-il-imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida;
 25 N-Benzil-2-[5-imidazol-1-ilmetil-6-(1H-indazol-4-il)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazin-2-il]-acetamida;
 1-{4-[6-(1H-Indazol-4-il)-2-metil-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-piperidin-1-il}-2-metil-propan-1-ona;
 N-(2-Acetamidoetil)-6-(1H-indazol-4-il)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida;
 N-(2-Acetamidoetil)-8-morfolin-4-il-6-piridin-3-il-imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida;
 8-Morfolin-4-il-N-(2-morfolinoetil)-6-piridin-3-il-imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida;
 30 6-((2-Amino-pirimidin-5-il)-N-(3-(dimetilamino)propil)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida;
 6-((2-Amino-pirimidin-5-il)-N-(3-metoxipropil)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida;
 6-((2-Amino-pirimidin-5-il)-N-(2-(dimetilamino)etil)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida;
 6-((2-Amino-pirimidin-5-il)-N-(2-metoxietil)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida;
 6-((2-Amino-pirimidin-5-il)-8-morfolin-4-il-N-(2-morfolinoetil)imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida;
 35 5-[2-(4-Metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-3-metil-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-pirimidin-2-ilamina;
 5-((2-Metil-8-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-pirimidin-2-ilamina;
 5-Cloro-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-6-(6-metoxi-4-metil-piridin-3-il)-8-morfolin-4-ilimidazo[1,2-a]pirazina;

- 6-((1H-Indazol-4-il)-2-metil-8-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina;
- 5-[2-(7-Metanosulfonil-2,7-diaza-espiro[3.5]non-2-ilmetil)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-pirimidin-2-ilamina;
- 5-[2-(5-Metanosulfonil-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-ilmetil)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-pirimidin-2-ilamina;
- 5 5-((2-Ciclopropil-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-pirimidin-2-ilamina;
- 5-((8-Morfolin-4-il-2-trifluorometil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-pirimidin-2-ilamina;
- 5-Cloro-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-6-(4-metil-piridin-3-il)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina;
- 5-((8-Morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-pirimidin-2-ilamina;
- 5-((8-Morfolin-4-il-2-morfolin-4-ilmetil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-pirimidin-2-ilamina;
- 10 5-{2-[(2-aminopirimidin-5-il)metil]-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazin-6-il}pirimidin-2-amina;
- 2-[6-(2-Amino-pirimidin-5-il)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazin-2-il]-propan-2-ol;
- 5-[3-Bromo-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-pirimidin-2-ilamina;
- 5-[3-(4-Metanosulfonil-piperazin-1-il)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-pirimidin-2-ilamina;
- 6-((2-Amino-pirimidin-5-il)-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina-5-carbonitrilo;
- 15 5-((2-Metil-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-pirimidin-2-ilamina;
- Éster etílico del ácido 4-[[6-(1H-indazol-4-il)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina-2-carbonil]-amino]-piperidina-1-carboxílico;
- 3-Bromo-6-(1H-indazol-4-il)-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina;
- 6-((2-Amino-pirimidin-5-il)-N-metil-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida;
- 20 5-((5-Cloro-2-metil-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-pirimidin-2-ilamina;
- 6-((1H-Indazol-4-il)-N-(2-metoxietil)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida;
- 6-((2-Amino-pirimidin-5-il)-2-metil-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina-5-carbonitrilo;
- Éster etílico del ácido 4-[[6-(2-Amino-pirimidin-5-il)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina-2-carbonil]-amino]-piperidina-1-carboxílico;
- 25 6-((2-Amino-pirimidin-5-il)-5-cloro-N-metil-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida;
- 5-[2-Metil-8-(tetrahidro-piran-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-pirimidin-2-ilamina;
- 6-((2-Aminopirimidin-5-il)-N-(tetrahidro-piran-4-il)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida;
- 6-((2-Aminopirimidin-5-il)-N-[(1R,4R)-4-hidroxiciclohexil]-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida;
- Éster terc-butílico del ácido 4-[6-(2-amino-pirimidin-5-il)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina-2-carbonil]-piperazina-1-carboxílico;
- 30 6-((2-Amino-pirimidin-5-il)-5-cloro-N-(2-metoxietil)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida;
- 5-[8-Morfolin-4-il-2-(tetrahidro-piran-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-pirimidin-2-ilamina;
- 2-((4-Metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-6-(2-metil-pirimidin-5-il)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina;
- 6-((1H-Indazol-6-il)-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina;
- 35 5-[2-(4-Metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-3-metil-piridin-2-ilamina;
- {5-[2-(4-Metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-pirimidin-2-il}-metil-amina;
- 5-[2-(4-Metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-4-metil-pirimidin-2-ilamina;
- 5-[2-(4-Metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-piridina-2-carbonitrilo;

- 5-[2-(4-Metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-4-trifluorometilpirimidin-2-ilamina;
- 4-[2-(4-Metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-piridin-2-ilamina;
- 2-((4-Metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-6-(4-metoxi-piridin-3-il)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina;
- 3-Fluoro-5-[2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-piridin-2-ilamina;
- 5 5-[5-Cloro-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-piridina-2-carbonitrilo;
- {5-[5-Cloro-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-pirimidin-2-il}-metil-amina;
- 5-[5-Cloro-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-4-metil-pirimidin-2-ilamina;
- 5-[5-Cloro-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-4-trifluorometil-pirimidin-2-ilamina;
- 10 4-[5-Cloro-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-piridin-2-ilamina;
- 5-Cloro-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-6-(4-metoxi-piridin-3-il)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina;
- 5-Cloro-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-6-(2-metil-pirimidin-5-il)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina;
- 5-Cloro-6-(1H-indazol-6-il)-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina;
- Éster etílico del ácido 6-((2-amino-pirimidin-5-il)-3-metil-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxílico;
- 15 6-((2-Amino-pirimidin-5-il)-N-(2-metoxietil)-3-metil-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida;
- 6-((2-Amino-pirimidin-5-il)-3-cloro-N-(2-metoxietil)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida;
- 6-((2-Amino-pirimidin-5-il)-3-metil-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida;
- Éster terc-butílico del ácido (3S,5R)-4-[6-(2-amino-pirimidin-5-il)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazin-2-ilmetil]-3,5-dimetil-piperazina-1-carboxílico;
- 20 5-{2-[(2S,6R)-4-Metanosulfonil-2,6-dimetil-piperazin-1-ilmetil]-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-pirimidin-2-ilamina;
- 5-[2-(4-Etanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-pirimidin-2-ilamina;
- 5-{2-[4-(2-Metil-propane-1-sulfonil)-piperazin-1-ilmetil]-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-pirimidin-2-ilamina;
- 5-[2-(1,1-Dioxo-1λ⁵-tiomorfolin-4-ilmetil)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-pirimidin-2-ilamina;
- 25 {4-[6-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-morfolin-3-il}-metanol;
- Éster metílico del ácido 4-[6-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-morfolin-3-il)-acético;
- 5-[2-(4-Bencenosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-pirimidin-2-ilamina;
- 5-((8-Morfolin-4-il-2-piperazin-1-ilmetil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-pirimidin-2-ilamina);
- Éster metílico del ácido 4-[6-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-morfolina-3-carboxílico;
- 30 5-[2-(8-Metanosulfonil-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-pirimidin-2-ilamina;
- 1-[6-(2-Amino-pirimidin-5-il)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazin-2-ilmetil]-piperidin-4-ol;
- 1-{4-[6-(2-Amino-pirimidin-5-il)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazin-2-ilmetil]-piperazin-1-il}-2-dimetilamino-etanona;
- Éster (S)-2-{4-[6-(2-amino-pirimidin-5-il)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazin-2-ilmetil]-piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-etílico del ácido acético;
- 35 Éster terc-butílico del ácido 4-{1-[6-(2-Amino-pirimidin-5-il)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazin-2-il]-1-metil-etil}-piperazina-1-carboxílico;
- 5-((2-[[1-(1-Metanosulfonil-piperidin-4-il)-metil-amino]-metil]-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-pirimidin-2-ilamina);
- 40 (S)-1-{4-[6-(2-Amino-pirimidin-5-il)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazin-2-ilmetil]-piperazin-1-il}-2-hidroxi-propan-1-ona;

- 5-[2-(4-Metanosulfonil-[1,4]diazepan-1-ilmetil)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-pirimidin-2-ilamina;
- 5-[2-(1-Metil-1-piperazin-1-il-etil)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-pirimidin-2-ilamina;
- Éster etílico del ácido 6-((1H-indazol-4-il)-2-metil-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina-3-carboxílico);
- Ácido 6-((1H-indazol-4-il)-2-metil-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina-3-carboxílico);
- 5 6-((1H-Indazol-4-il)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina-2-carbaldehído);
- Éster metílico del ácido [5-hidroximetil-6-(1H-indazol-4-il)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazin-2-il]-acético;
- 1-{4-[6-(1H-Indazol-4-il)-2-metil-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il}-2-metil-propan-1-ona;
- 5-{2-[1-(4-Metanosulfonil-piperazin-1-il)-1-metil-etil]-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-pirimidin-2-ilamina};
- 10 1-[4-(3-Metil-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-fenil]-3-[3-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-urea;
- Ácido 3-{3-[4-(3-metil-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-fenil]-ureido}-benzoico;
- Éster metílico del ácido 3-{3-[4-(3-metil-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-fenil]-ureido}-benzoico;
- y ácido 6-((2-Amino-pirimidin-5-il)-8-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxílico); o un éster, amida, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 15 7.- Un compuesto de fórmula I definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o un éster, amida, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un medicamento.
- 8.- Una formulación farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula I definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o un éster, amida, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, mezclado con un coadyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 20 9.- Un compuesto definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o un éster, amida, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad en la que se desea y/o se requiere la inhibición de una PI3-K y/o mTOR.
- 10.- Uso de un compuesto de fórmula I definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o un éster, amida, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad en la que se desea y/o se requiere la inhibición de una PI3-K y/o mTOR.
- 25 11.- Un compuesto tal como se reivindica en la reivindicación 8 o el uso tal como se reivindica en la reivindicación 10, en la que la enfermedad es el cáncer, un trastorno inmunitario, una enfermedad cardiovascular, una infección vírica, inflamación, un trastorno del metabolismo/función endocrina, un trastorno neurológico, una enfermedad obstructiva de las vías respiratorias, una enfermedad alérgica, una enfermedad inflamatoria, inmunodepresión, un trastorno asociado comúnmente con el trasplante de órgano, una enfermedad relacionada con el SIDA, hiperplasia prostática benigna, adenomatosis familiar, poliposis, neurofibromatosis, psoriasis, un trastorno óseo, aterosclerosis, proliferación de célula lisa vascular asociada con aterosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, glomerulonefritis y estenosis posquirúrgica, reestenosis, apoplejía, diabetes, hepatomegalia, enfermedad de Alzheimer, fibrosis quística, una enfermedad relacionada con hormonas, un trastorno de inmunodeficiencia, un trastorno destructivo de hueso, una enfermedad infecciosa, una afección asociada con muerte celular, agregación plaquetaria inducida por trombina, leucemia mielógena crónica, enfermedad del hígado, una afección inmunitaria patológica que implica la activación de linfocitos T, trastornos del SNC y otras enfermedades asociadas.
- 30 12.- Una combinación que comprende:
- (A) un compuesto de fórmula I de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o un éster, amida, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y
- 40 (B) otro agente terapéutico que es útil en el tratamiento del cáncer y/o una enfermedad proliferativa,
- en la que cada componente, (A) y (B), se formula mezclado con un coadyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 13.- Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula I definido en la reivindicación 1, que comprende:
- 45 (i) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula I, que comprende la reacción de un compuesto de la fórmula IB:



IB

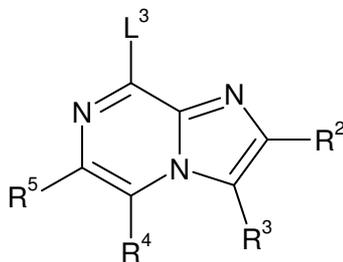
en la que L^1 representa un grupo saliente adecuado, y R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se define en la reivindicación 1, con un compuesto de la fórmula IC:



IC

5 en la que L^2 representa un grupo adecuado y R^5 es como se define en la reivindicación 1;

(ii) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula ID:



ID

en la que L^3 representa un grupo saliente adecuado, y R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se definen en la reivindicación 1, con un compuesto de la fórmula IE:

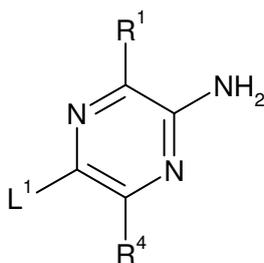
10



IE

en la que L^4 representa un grupo saliente adecuado, y R^1 es como se define en la reivindicación 1;

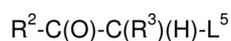
(iii) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IF:



IF

15

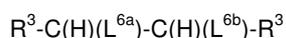
en la que R^1 y R^4 son como se define en la reivindicación 1, y L^1 es como se ha definido anteriormente, con un compuesto de la fórmula IG:



IG

en la que L^5 representa un grupo saliente adecuado, y R^2 y R^3 son como se define en la reivindicación 1, seguido por reacción con un compuesto de la fórmula IC como se ha definido anteriormente; (iv) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IF como se ha definido anteriormente, pero en la que L^1 es reemplazado con un grupo R^5 (y R^5 es como se define en la reivindicación 1), con un compuesto de la fórmula IH:

20



IH

en la que L^{6a} y L^{6b} representan independientemente un grupo saliente adecuado, y cada R^3 es como se define en la reivindicación 1;

25

(v) para los compuestos de fórmula I en la que R^3 o R^4 representan bromo, yodo o cloro, hacer reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula I, en la que R^3 o R^4 (según sea adecuado) representa hidrógeno, con un reactivo que es una fuente de iones haluro;

(vi) para los compuestos de fórmula I en la que R³ o R⁴ representan un sustituyente diferente de hidrógeno o halógeno (por ejemplo, bromo, yodo o cloro), hacer reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula I en la que R³ o R⁴ (según sea adecuado) representa bromo, cloro o yodo, con un compuesto de la fórmula IJ:



5 en la que R^{3/4} representa R³ o R⁴ (según sea adecuado), y L⁷ representa un grupo saliente adecuado.

14.- Un procedimiento de preparación de una formulación farmacéutica definido en la reivindicación 8, que comprende asociar un compuesto de fórmula I definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o un éster, amida, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un coadyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 15.- Un procedimiento de preparación de un producto de combinación definido en la reivindicación 13, que comprende asociar un compuesto de fórmula I definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o un éster, amida, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con el otro agente terapéutico que es útil en el tratamiento del cáncer y/o una enfermedad proliferativa, y por lo menos un coadyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.