

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 550 018**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/12** (2006.01)

**C07D 401/14** (2006.01)

**A61K 31/4545** (2006.01)

**A61K 31/496** (2006.01)

**A61P 25/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.07.2009 E 09777315 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.08.2015 EP 2326639**

54 Título: **Piridinas sustituidas y su uso como inhibidores de GSK3**

30 Prioridad:

**30.07.2008 DE 102008035552**

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

**03.11.2015**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 550 018 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

Piridinas sustituidas y su uso como inhibidores de GSK3

5 La invención se refiere a piridinas sustituidas y a procedimientos para su preparación así como a su uso para la preparación de fármacos para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, en particular de enfermedades hematológicas, preferentemente de leucopenias y neutropenias.

La glucógeno sintasa cinasa 3 (GSK3) pertenece a la familia de las serina/treonina-cinasas. Los sustratos específicos son entre otros proteínas del citoesqueleto y factores de transcripción. Dos isoformas, GSK3 $\alpha$  y GSK3 $\beta$ , se han identificado hasta ahora (Woodgett JR., Trends Biochem. Sci. (1991), 16(5), 177-81). Las dos isoformas son constitutivamente activas en células sobre todo quiescentes, no proliferantes.

10 La GSK3 $\beta$  tiene una importancia central dentro de la ruta de transducción de señales Wnt/Wingless. Está representa uno de los sistemas de señalización más importantes, conservados a lo largo de la evolución. Las señales Wnt controlan procesos formadores de patrones muy tempranos durante la embriogénesis, inducen la formación de la mesodermis y muchos órganos y controlan la proliferación y diferenciación de células madre (Wodarz A., Nusse R., Annu. Rev. Cell Dev. Biol. (1998), 14,59-88; Kirstetter *et al.*, Nat Immunol. (2006), 7(10), 1048-56). La ruta  
15 señalización de Wnt está subdividida intracelularmente, de manera que pueden controlarse los más distintos procesos. Dentro de la cascada de Wnt, la glucógeno sintasa cinasa 3 es parte constituyente de un complejo de multiproteínas, al que pertenecen entre otras la molécula estructural axina, la proteína tumoresupresora APC así como el factor de transcripción  $\beta$ -catenina.  $\beta$ -Catenina es a este respecto el sustrato más importante de la GSK3 $\beta$ . La consecuencia de esta fosforilación mediada por GSK3 $\beta$  es la degradación proteasómica de  $\beta$ -catenina. La  
20 inhibición de la actividad de GSK3 conduce a una acumulación de la  $\beta$ -catenina en la célula con una translocación posterior al núcleo celular. Allí actúa  $\beta$ -catenina como un cofactor en complejos de transcripción y con ello es corresponsable de la expresión de genes diana definidos.

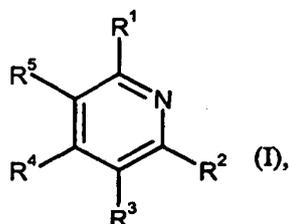
Las radioterapias o quimioterapias pertenecen a los planteamientos convencionales en la lucha contra el cáncer. Las dos formas de terapia son inespecíficas en relación a sus células diana, es decir incide no sólo sobre células  
25 tumores sino también sobre células proliferadoras, no transformadas. A estas células proliferadoras no transformadas pertenecen también las células precursoras hematopoyéticas, que se desarrollan entre otras cosas para dar granulocitos neutrófilos. Una reducción significativa del número de neutrófilos se designa como neutropenia. Una neutropenia inducida por quimioterapia o radioterapia da como resultado clínicamente una elevada propensión a infecciones. En caso de neutropenia pronunciada se eleva la morbilidad y probablemente también la mortalidad de una terapia (O'Brien *et al.*, British Journal of Cancer (2006), 95, 1632 - 1636).  
30

La inhibición de la actividad de GSK3 conduce a un aumento de la tasa de proliferación y diferenciación de células madre hematopoyéticas y puede aprovecharse de manera correspondiente a esto para la intervención terapéutica con respecto a una neutropenia inducida por terapia.

35 Los documentos WO 99/65897 y WO 02/20495 describen, entre otras cosas, piridinas como inhibidores de glucógeno sintasa cinasa 3 (GSK3) para el tratamiento de diabetes, cáncer y enfermedades del sistema nervioso central. El documento WO 2003/049739 describe pirimidinas como inhibidores de glucógeno sintasa cinasa 3 (GSK3) para el tratamiento de diabetes, cáncer y enfermedades del sistema nervioso central.

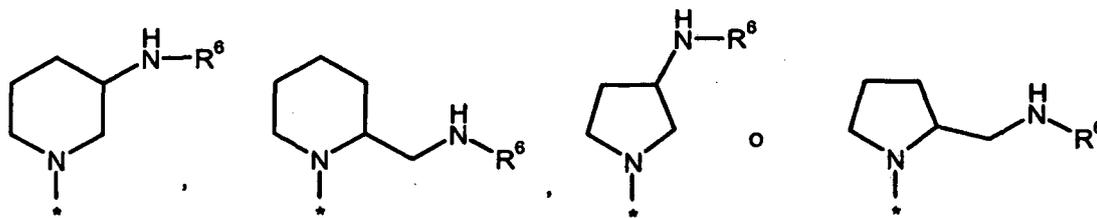
Un objetivo de la presente invención es por tanto la facilitación de nuevos compuestos como inhibidores de GSK3 $\beta$  para el tratamiento de enfermedades hematológicas, preferentemente de neutropenia en seres humanos y animales.

40 Son objeto de la invención compuestos de fórmula



en la que

R<sup>1</sup> representa un grupo de fórmula



en la que

\* significa el sitio de unión al heterociclo,

R<sup>6</sup> representa pirid-2-ilo, pirimid-2-ilo, 2-aminopirimid-4-ilo, 2-ciclopropilaminopirimid-4-ilo, 2-metilaminopirimid-4-ilo, 2-etilaminopirimid-4-ilo, 1,3-tiazol-2-ilo, 1,3-tiazol-4-ilo o 1,2-pirazol-5-ilo,

estando sustituidos pirid-2-ilo, pirimid-2-ilo, 1,3-tiazol-2-ilo y 1,3-tiazol-4-ilo con 1 a 2 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo que está constituido por halógeno, ciano, nitro, amino, trifluorometilo, trifluorometoxilo, aminocarbonilo, trifluorometilcarbonilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)aminocarbonilo y cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo,

en donde alquilo, alquilamino, alquilcarbonilo, alquilaminocarbonilo y cicloalquilcarbonilo pueden estar sustituidos con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo que está constituido por halógeno, ciano, hidroxilo, amino, trifluorometilo y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>,

y

pudiendo estar sustituidos 2-aminopirimid-4-ilo, 2-ciclopropilaminopirimid-4-ilo, 2-metilamino-pirimid-4-ilo, 2-etilaminopirimid-4-ilo y 1,2-pirazol-5-ilo con 1 a 2 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo que está constituido por halógeno, ciano, nitro, amino, trifluorometilo, trifluorometoxilo, aminocarbonilo, trifluorometilcarbonilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)aminocarbonilo y cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo,

R<sup>2</sup> representa fenilo,

pudiendo estar sustituido fenilo con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo que está constituido por hidroxilo, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxilo, aminocarbonilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)metilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)aminometilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)aminocarbonilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonilamino, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)sulfonilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)sulfonilamino, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)aminosulfonilo, fenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, pirrolidinilmetilo, piperidinilmetilo, morfolinilmetilo y piperazinilmetilo,

en donde fenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, pirrolidinilmetilo, piperidinilmetilo, morfolinilmetilo y piperazinilmetilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo que está constituido por halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxilo y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

R<sup>3</sup> representa hidrógeno, halógeno, ciano, trifluorometilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o ciclopropilo, o bien

R<sup>4</sup> representa hidrógeno, halógeno, ciano, trifluorometilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o ciclopropilo y

R<sup>5</sup> representa halógeno, ciano, trifluorometilo, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)aminocarbonilo o heterocicliilcarbonilo de 5 o 6 miembros,

pudiendo estar sustituido heterocicliilcarbonilo con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo que está constituido por oxo, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonilo y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)aminocarbonilo,

y

pudiendo estar sustituido alquilaminocarbonilo con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo que está constituido por hidroxilo, amino, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y heterocicliilo de 5 o 6 miembros,

en donde heterocicliilo puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo que está constituido por oxo, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonilo y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)aminocarbonilo,

o

R<sup>4</sup> representa halógeno, ciano, trifluorometilo, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)aminocarbonilo o heterocicliilcarbonilo de 5 o 6 miembros,

pudiendo estar sustituido heterocicliilcarbonilo con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo que está constituido por oxo, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonilo y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)aminocarbonilo,

y

pudiendo estar sustituido alquilaminocarbonilo con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo que está constituido por hidroxilo, amino, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y heterociclilo de 5 o 6 miembros,

5 en donde heterociclilo puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo que está constituido por oxo, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonilo y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)aminocarbonilo,

y

10 R<sup>5</sup> representa hidrógeno, halógeno, ciano, trifluorometilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o ciclopropilo, y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

Los compuestos de acuerdo con la invención son los compuestos de fórmula (I) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, así como los compuestos mencionados a continuación como ejemplo(s) de realización, comprendidos por la fórmula (I) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, en tanto que en caso de los compuestos mencionados a continuación, comprendidos por la fórmula (I) no se trate ya de sales, solvatos y solvatos de las sales.

15 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden existir dependiendo de su estructura en formas estereoisoméricas (enantiómeros, diastereómeros). Por tanto, la invención comprende los enantiómeros o diastereómeros y sus respectivas mezclas. A partir de tales mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros pueden aislarse las partes constituyentes unitarias estereoisoméricas de manera conocida.

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

Como sales se prefieren en el contexto de la presente invención sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de acuerdo con la invención. Están comprendidas sin embargo también sales que no son adecuadas por sí mismas para las administraciones farmacéuticas, sin embargo pueden usarse por ejemplo para el aislamiento o la purificación de los compuestos de acuerdo con la invención.

25 Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de acuerdo con la invención comprenden sales de adición de ácido de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo sales del ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido toluensulfónico, ácido bencensulfónico, ácido naftalendisulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.

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

Como solvatos se designan en el contexto de la invención aquellas formas de los compuestos de acuerdo con la invención que forman un complejo en estado sólido o líquido mediante coordinación con moléculas de disolvente. Los hidratos son una forma especial de solvatos, en los que la coordinación se realiza con agua.

40 Además, la presente divulgación comprende también profármacos de los compuestos de acuerdo con la invención. El término "profármacos" comprende compuestos que pueden ser por sí mismos biológicamente activos o inactivos, sin embargo durante su tiempo de permanencia en el organismo se convierten en compuestos de acuerdo con la invención (por ejemplo metabólica o hidrolíticamente).

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

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

50 Alcoxilo representa, a modo de ejemplo y preferentemente, metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, iso-propoxilo, n-butoxilo y terc-butoxilo.

55 Alquilamino representa un resto alquilamino con uno o dos sustituyentes alquilo (seleccionados independientemente entre sí), a modo de ejemplo y preferentemente representa metilamino, etilamino, n-propilamino, iso-propilamino, terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino, N-etil-N-metilamino, N-metil-N-n-propilamino, N-iso-propil-N-n-propilamino y N-terc-butyl-N-metilamino. Alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> representa por ejemplo

un resto monoalquilamino con 1 a 4 átomos de carbono o representa un resto dialquilamino con respectivamente de 1 a 4 átomos de carbono por sustituyente alquilo.

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

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

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

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

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

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

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

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

30 Heterociclilo representa un resto heterocíclico monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo y hasta 3, preferentemente hasta 2 heteroátomos y/o heterogrupos de la serie N, O, S, SO, SO<sub>2</sub>, pudiendo formar un átomo de nitrógeno también un N-óxido. Los restos heterociclilo pueden ser saturados o parcialmente insaturados. Se prefieren restos heterociclilo saturados monocíclicos de 5 o 6 miembros con hasta dos heteroátomos de la serie O, N y S, a modo de ejemplo y preferentemente pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, pirrolinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydrotienilo, piranilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, tiopiranilo, morfolin-1-ilo, morfolin-2-ilo, morfolin-3-ilo, piperazin-1-ilo, piperazin-2-ilo.

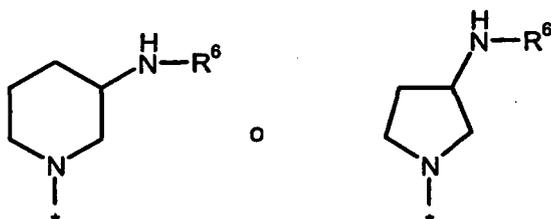
Halógeno representa flúor, cloro, bromo y yodo, preferentemente representa flúor y cloro.

40 En las fórmulas del grupo que puede representar R<sup>1</sup>, el punto final de la línea, al lado de la cual se encuentra respectivamente un \*, no representa un átomo de carbono o un grupo CH<sub>2</sub>, sino que es parte constituyente del enlace al átomo al que está unido R<sup>1</sup>.

En las fórmulas del grupo que puede representar R<sup>6</sup>, el punto final de la línea, al lado de la cual se encuentra respectivamente un #, no representa un átomo de carbono o un grupo CH<sub>2</sub>, sino que es parte constituyente del enlace al átomo al que está unido R<sup>6</sup>.

Se prefieren compuestos de fórmula (I), en la que

45 R<sup>1</sup> representa un grupo de fórmula



en la que

\* significa el sitio de unión al heterociclo,

R<sup>6</sup> representa pirid-2-ilo, pirimid-2-ilo, 2-aminopirimid-4-ilo, 2-ciclopropilaminopirimid-4-ilo, 2-metilaminopirimid-4-ilo, 2-etilaminopirimid-4-ilo, 1,3-tiazol-2-ilo, 1,3-tiazol-4-ilo o 1,2-pirazol-5-ilo,

5 estando sustituidos pirid-2-ilo, pirimid-2-ilo, 1,3-tiazol-2-ilo y 1,3-tiazol-4-ilo con 1 a 2 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo que está constituido por halógeno, ciano, nitro, amino, trifluorometilo, trifluorometoxilo, aminocarbonilo, trifluorometilcarbonilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)aminocarbonilo y cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo,

10 en donde alquilo, alquilamino, alquilcarbonilo, alquilaminocarbonilo y cicloalquilcarbonilo pueden estar sustituidos con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo que está constituido por halógeno, ciano, hidroxilo, amino, trifluorometilo y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>,

y

15 pudiendo estar sustituidos 2-aminopirimid-4-ilo, 2-ciclopropilaminopirimid-4-ilo, 2-metilamino-pirimid-4-ilo, 2-etilaminopirimid-4-ilo y 1,2-pirazol-5-ilo con 1 a 2 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo que está constituido por halógeno, ciano, nitro, amino, trifluorometilo, trifluorometoxilo, aminocarbonilo, trifluorometilcarbonilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)aminocarbonilo y cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo,

R<sup>2</sup> representa fenilo,

20 pudiendo estar sustituido fenilo con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo que está constituido por cloro, flúor, trifluorometilo, trifluorometoxilo, metilo y metoxilo,

R<sup>3</sup> representa hidrógeno,  
o bien

R<sup>4</sup> representa hidrógeno

25 y

R<sup>5</sup> representa halógeno, ciano, trifluorometilo, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)aminocarbonilo o heterociclicarbonilo de 5 o 6 miembros,

30 pudiendo estar sustituido heterociclicarbonilo con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo que está constituido por oxo, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonilo y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)aminocarbonilo,

y

pudiendo estar sustituido alquilaminocarbonilo con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo que está constituido por hidroxilo, amino, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y heterociclilo de 5 o 6 miembros,

35 en donde heterociclilo puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo que está constituido por oxo, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonilo y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)aminocarbonilo,

o

R<sup>4</sup> representa trifluorometilo

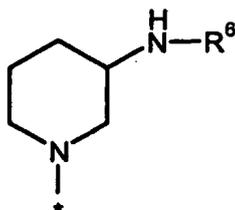
40 y

R<sup>5</sup> representa ciano

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

Se prefieren también compuestos de fórmula (I), en la que

R<sup>1</sup> representa un grupo de fórmula



45

en la que

\* significa el sitio de unión al heterociclo,

R<sup>6</sup> representa pirid-2-ilo o 1,3-tiazol-2-ilo,

50 Estando sustituido pirid-2-ilo y 1,3-tiazol-2-ilo con 1 a 2 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo que está constituido por ciano, nitro, amino, trifluorometilcarbonilo, etilcarbonilo y metilcarbonilo,

R<sup>2</sup> representa fenilo,  
estando sustituido fenilo con 1 a 2 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo que está constituido por cloro, flúor, trifluorometilo, trifluorometoxilo, metilo y metoxilo,

R<sup>3</sup> representa hidrógeno,

5 o bien

R<sup>4</sup> representa hidrógeno

y

R<sup>5</sup> representa ciano, trifluorometilo, hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, alquil(C1-C2)aminocarbonilo, piperazinilcarbonilo, piperidinilcarbonilo o morfolinilcarbonilo,

10 pudiendo estar sustituidos piperazinilcarbonilo, piperidinilcarbonilo y morfolinilcarbonilo con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo que está constituido por oxo, halógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

y

15 pudiendo estar sustituido alquilaminocarbonilo con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo que está constituido por piperazinilo, piperidinilo y morfolinilo,

en donde piperazinilo, piperidinilo y morfolinilo pueden estar sustituidos con 1 a 2 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo que está constituido por oxo, halógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

o

20 R<sup>4</sup> representa trifluorometilo

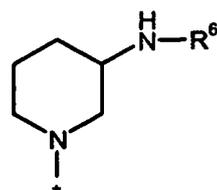
y

R<sup>5</sup> representa ciano

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

Se prefieren especialmente compuestos de fórmula (I), en la que

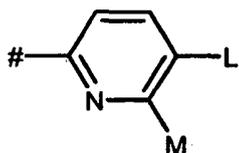
R<sup>1</sup> representa un grupo de fórmula



en la que

\* significa el sitio de unión al heterociclo,

R<sup>6</sup> representa un grupo de fórmula



en la que

# significa el sitio de unión a NH,

L representa ciano, nitro o trifluorometilcarbonilo,

M representa hidrógeno o amino,

35 R<sup>2</sup> representa fenilo, estando sustituido fenilo con 1 a 2 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo que está constituido por cloro, flúor y metoxilo,

R<sup>3</sup> representa hidrógeno,

o bien

R<sup>4</sup> representa hidrógeno

y

40 R<sup>5</sup> representa ciano, hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, piperazinilcarbonilo o piperidinilcarbonilo,

estando sustituido piperazinilcarbonilo y piperidinilcarbonilo con 1 a 2 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo que está constituido por halógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

y

45 estando sustituidos metilaminocarbonilo y dimetilaminocarbonilo con un sustituyente piperidinilo,

en el que piperidinilo está sustituido con 1 a 2 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo que está constituido por halógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

o

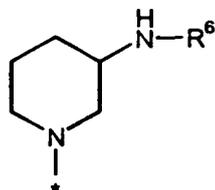
50 R<sup>4</sup> representa trifluorometilo

y

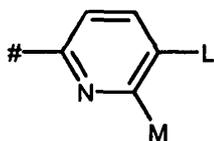
R<sup>5</sup> representa ciano  
y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

Se prefieren especialmente compuestos de fórmula (I), en la que

R<sup>1</sup> representa un grupo de fórmula



en la que  
\* significa el sitio de unión al heterociclo,  
R<sup>6</sup> representa un grupo de fórmula



en la que  
# significa el sitio de unión a NH,  
o bien  
L representa ciano

y  
15 M representa hidrógeno  
o  
L representa ciano, nitro o trifluorometilcarbonilo

y  
20 M representa amino,  
R<sup>2</sup> representa fenilo,

estando sustituido fenilo con 1 a 2 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo que está constituido por cloro, flúor y metoxilo,

R<sup>3</sup> representa hidrógeno,  
o bien

25 R<sup>4</sup> representa hidrógeno

y  
R<sup>5</sup> representa ciano, hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, piperazinilcarbonilo o piperidinilcarbonilo,

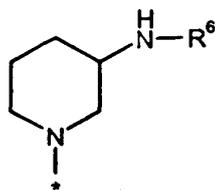
30 estando sustituido piperazinilcarbonilo y piperidinilcarbonilo con 1 a 2 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo que está constituido por halógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

y  
estando sustituidos metilaminocarbonilo y dimetilaminocarbonilo con un sustituyente piperidinilo, en el que piperidinilo está sustituido con 1 a 2 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo que está constituido por halógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

35 o  
R<sup>4</sup> representa trifluorometilo

y  
R<sup>5</sup> representa ciano  
y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

40 Se prefieren también compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>1</sup> representa un grupo de fórmula



en la que \* significa el sitio de unión al heterociclo.

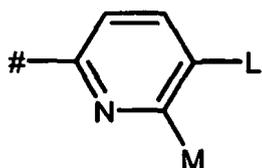
Se prefieren también compuestos de fórmula (I), en la que

R<sup>6</sup> representa pirid-2-ilo o 1,3-tiazol-2-ilo, estando sustituidos pirid-2-ilo y 1,3-tiazol-2-ilo con 1 a 2 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo que está constituido por ciano, nitro, amino, trifluorometilcarbonilo, etilcarbonilo y metilcarbonilo.

5

Se prefieren también compuestos de fórmula (I), en la que

R<sup>6</sup> representa un grupo de fórmula



en la que

# significa el sitio de unión a NH,  
L representa ciano, nitro o trifluorometilo,  
M representa hidrógeno o amino.

10

Se prefieren también compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>6</sup> representa 5-cianopirid-2-ilo.

Se prefieren también compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>6</sup> representa 5-trifluorometilcarbonil-6-amino-pirid-2-ilo.

15 Se prefieren también compuestos de fórmula (I), en la que

R<sup>2</sup> representa fenilo, estando sustituido fenilo con 1 a 2 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo que está constituido por cloro, flúor y metoxilo.

Se prefieren también compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>3</sup> representa hidrógeno.

20 Se prefieren también compuestos de fórmula (I), en la que o bien

R<sup>4</sup> representa hidrógeno  
y

R<sup>5</sup> representa ciano, hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, piperazinilcarbonilo o piperidinilcarbonilo, estando sustituido piperazinilcarbonilo y piperidinilcarbonilo con 1 a 2 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo que está constituido por halógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

25

y estando sustituidos metilaminocarbonilo y dimetilaminocarbonilo con un sustituyente piperidinilo, en el que piperidinilo está sustituido con 1 a 2 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo que está constituido por halógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

30

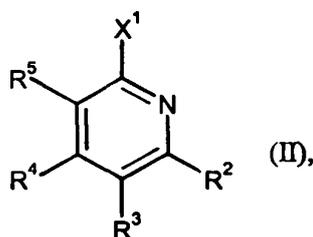
o

R<sup>4</sup> representa trifluorometilo  
y

R<sup>5</sup> representa.

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

[A] los compuestos de fórmula



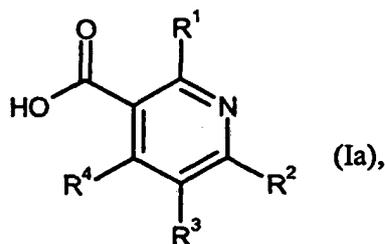
en la que  
 $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  tienen el significado indicado anteriormente,  
 y  
 $X^1$  representa halógeno, preferentemente cloro o flúor,  
 se hacen reaccionar con compuestos de fórmula

5



en la que  
 $R^1$  tiene el significado indicado anteriormente,  
 o  
 [B] los compuestos de fórmula

10



en la que  
 $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  tienen el significado indicado anteriormente,  
 se hacen reaccionar con compuestos de fórmula

15



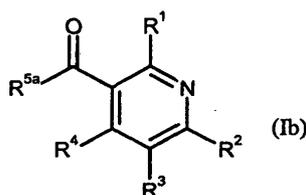
en la que  
 $R^{5a}$  representa alcoxilo  $C_1-C_4$ , alquilamino  $C_1-C_4$  o heterociclilo de 5 o 6 miembros, pudiendo estar sustituido heterociclilo con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo que está constituido por oxo, halógeno, alquilo  $C_1-C_4$ , alcoxilo  $C_1-C_4$ , alquilamino  $C_1-C_4$ , alquil( $C_1-C_4$ )carbonilo, alcoxi( $C_1-C_4$ )carbonilo y alquil( $C_1-C_4$ )aminocarbonilo,

20

y  
 pudiendo estar sustituido alquilamino con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo que está constituido por hidroxilo, amino, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, alcoxilo  $C_1-C_4$ , alquilamino  $C_1-C_4$  y heterociclilo de 5 o 6,

25

en donde heterociclilo puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo que está constituido por oxo, halógeno, alquilo  $C_1-C_4$ , alcoxilo  $C_1-C_4$ , alquilamino  $C_1-C_4$ , alquil( $C_1-C_4$ )carbonilo, alcoxi( $C_1-C_4$ )carbonilo y alquil( $C_1-C_4$ )aminocarbonilo, para dar compuestos de fórmula



30 Los compuestos de fórmulas (Ia) y (Ib) son una cantidad parcial de los compuestos de fórmula (I).

La reacción según el procedimiento [A] se realiza en general en disolventes inertes, eventualmente en presencia de una base, eventualmente en un microondas, preferentemente en un intervalo de temperaturas de 50 °C a 200 °C a de presión normal a 500 kPa.

Las bases son, por ejemplo, carbonatos alcalinos, tales como, por ejemplo, carbonato de sodio, potasio o cesio, o bases orgánicas, tales como trialkilaminas, por ejemplo, trietilamina, N-metilmorfolina, N-metilpiperidina, 4-dimetilaminopiridina o diisopropiletilamina u otras bases, tales como, por ejemplo, hidruro de sodio o terc-butolato de potasio, prefiriéndose diisopropiletilamina o hidruro de sodio.

- 5 Los disolventes inertes son, por ejemplo, hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno o triclorometano, alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol o isopropanol o éteres tales como dioxano o tetrahidrofurano u otros disolventes tales como, por ejemplo, dimetilsulfóxido, dimetilformamida o N-metilpirrolidona o mezclas de estos disolventes, prefiriéndose isopropanol o dimetilsulfóxido.

- 10 Los compuestos de fórmula (II) se conocen, pueden sintetizarse según procedimientos conocidos a partir de los correspondientes compuestos de partida o pueden prepararse de manera análoga a los procedimientos descritos en la parte de ejemplos (ejemplo 16A y 17A) o de manera análoga a W. Yang *et al.*, Organic Letters 2003, 5, 17, 3131.

Los compuestos de fórmula (III) se conocen, pueden sintetizarse según procedimientos conocidos a partir de los correspondientes compuestos de partida o pueden prepararse de manera análoga a los procedimientos descritos en la parte de ejemplos (ejemplo 1A a 15A).

- 15 La reacción según el procedimiento [B] se realiza en general en disolventes inertes, en presencia de un reactivo de deshidratación, eventualmente en presencia de una base, preferentemente en un intervalo de temperatura de temperatura ambiente hasta el reflujo de los disolventes a presión normal.

- 20 Los disolventes inertes son por ejemplo hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, triclorometano o 1,2-dicloroetano, éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano o 1,2-dimetoxietano, u otros disolventes tales como acetona, dimetilformamida, dimetilacetamida, 2-butanona o acetonitrilo. Igualmente es posible usar mezclas de los disolventes. Se prefiere dimetilformamida.

- 25 Como reactivos de deshidratación son adecuados según esto por ejemplo carbodiimidias tales como por ejemplo *N,N'*-dietil-carbodiimida, *N,N'*-dipropil-carbodiimida, *N,N'*-diisopropil-carbodiimida, *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida, clorhidrato de *N*-(3-dimetilamino-isopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDC), *N*-ciclohexilcarbodiimida-*N'*-propiloximetil-poliestireno (PS-carbodiimida) o compuestos de carbonilo tales como carbonildiimidazol, o compuestos de 1,2-oxazolio tales como 2-etil-5-fenil-1,2-oxazolio-3-sulfato o perclorato de 2-terc-butil-5-metil-isoxazolio, o compuestos de acilamino tales como 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina, o anhídrido de ácido propanofosfónico, o cloroformiato de isobutilo o cloruro de bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosforilo o hexafluorofosfato de benzotriazoliloxitri(dimetilamino)-fosfonio, o hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetra-metiluronio (HBTU), tetrafluoroborato de 2-(2-oxo-1-(2H)-piridil)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TPTU) o hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametil-uronio (HATU), o 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)-fosfonio (BOP), o *N*-hidroxisuccinimida, o mezclas de estos, con bases.

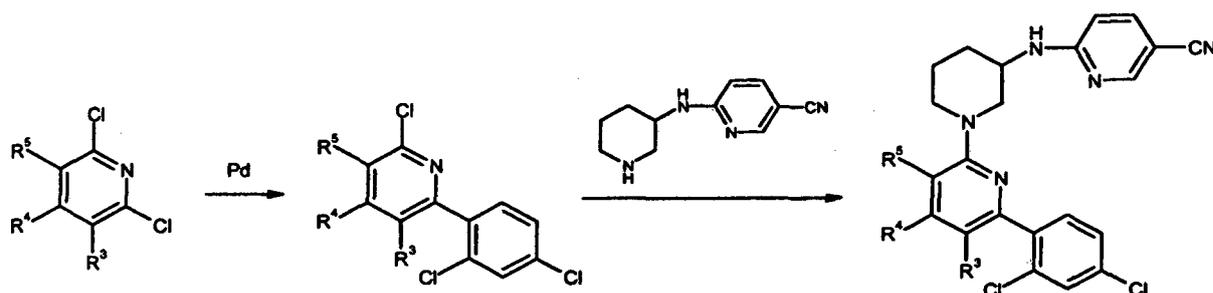
- 35 Las bases son por ejemplo carbonatos alcalinos, tales como por ejemplo carbonato o hidrogenocarbonato de sodio o potasio, o bases orgánicas tales como trialkilaminas por ejemplo trietilamina, N-metilmorfolina, N-metilpiperidina, 4-dimetilaminopiridina o diisopropiletilamina, prefiriéndose diisopropiletilamina.

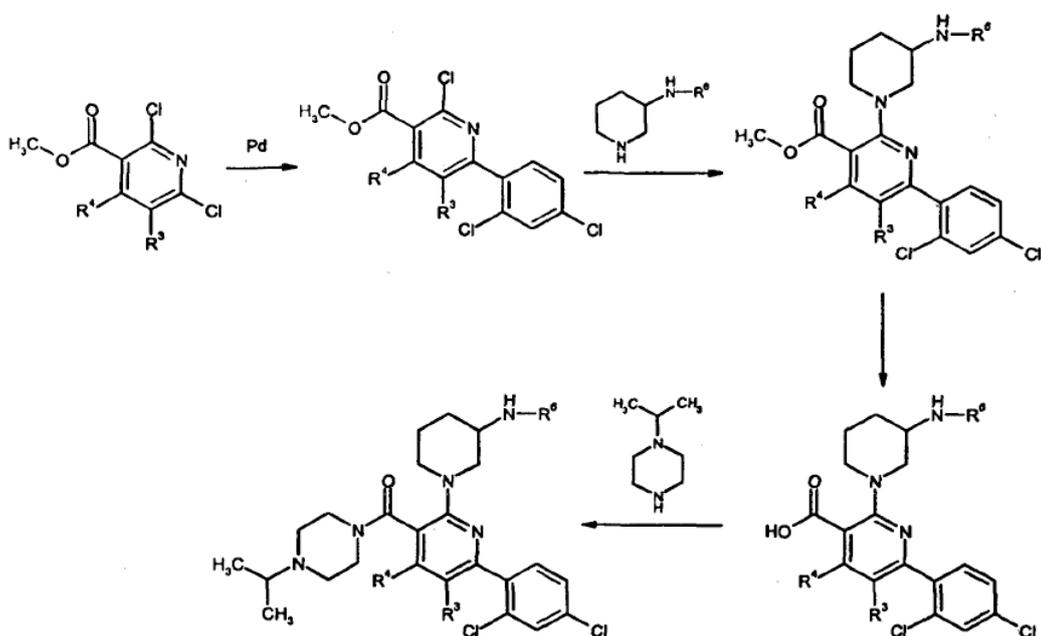
Preferentemente se realiza la condensación con HATU en presencia de diisopropiletilamina.

Los compuestos de fórmula (Ia) pueden prepararse según el procedimiento [A]. El ácido carboxílico está protegido durante la reacción como éster metílico o etílico que se saponifica en la última etapa para la preparación de los compuestos de fórmula (Ia) con una base, tal como por ejemplo hidróxido de sodio, potasio o litio.

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

### Esquema 1



**Esquema 2:**

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

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

Otro objeto de la presente divulgación es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, preferentemente enfermedades hematológicas, en particular de leucopenias y neutropenia.

- 10 Por tanto, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, tales como, por ejemplo, Alzheimer, Parkinson, esquizofrenia, degeneración, demencia, depresiones; agresión, isquemia cerebrovascular, alteraciones del sueño, corea de Huntington, enfermedades neurotraumáticas tales como, por ejemplo, ictus; diabetes mellitus de tipo 2 y enfermedades asociadas, tales como, por ejemplo, el síndrome metabólico u obesidad, diabetes mellitus de tipo 1, nefropatía diabética, neuropatía diabética, retinopatía diabética, glomerulonefritis, hipercalcemia, hiperglucemia, hiperlipidemia, mala absorción de glucosa-galactosa, disfunciones endocrinas generales tales como, por ejemplo, pancreatitis, enfermedades hematológicas, tales como, por ejemplo, neutropenia adquirida y congénita, neutropenia inducida por medicamentos, neutropenia inducida por parásitos, neutropenia inducida por quimioterapia, granulocitopenia, leucopenia adquirida y congénita, anemia adquirida y congénita, anemia hemolítica, anemia falciforme, trombocitopenia adquirida y congénita, alteraciones de la función leucocitaria, alteraciones de la coagulación sanguínea, reacción de injerto frente a huésped; cáncer, tal como, por ejemplo, carcinoma de mama, tumor de colon, tumores gastrointestinales, linfoma Hogdkin, linfoma no Hodgkin, sarcoma de Kaposi, tumor hepático, tumor de páncreas, tumor cutáneo, tumor de médula ósea, leucemias tales como, por ejemplo, leucemia linfática aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfática crónica, leucemia MLL, tumores de próstata, cáncer de pulmón, tumores renales; asma, obstrucción progresiva no completamente reversible de las vías respiratorias, inflamación pulmonar, insuficiencia pulmonar; enfermedades inflamatorias, tales como, por ejemplo, enfermedades autoinmunitarias tales como esclerosis múltiple, artritis reumatoide; infecciones por bacterias Gram-negativas y Gram-positivas, infecciones virales, infecciones fúngicas tales como, por ejemplo, por *Candida albicans*, infecciones por VIH y asociadas a VIH, hepatitis de los tipos A, B y C, infecciones parasitarias; malaria; alopecia; hipomotilidad de espermatozoides; cicatrización; glaucoma; osteoporosis, enfermedades de la médula ósea, enfermedades óseas y articulares; enfermedades del sistema cardiovascular tales como, por ejemplo, defectos cardíacos, insuficiencia cardíaca, fibrosis cardíaca, alteraciones del ritmo cardíaco, infarto de miocardio, cardiotoxicidad inducida por medicamentos o sustancias, aterosclerosis, hipertensión sanguínea; septicemia; enfermedades inflamatorias; pénfigo vulgar.
- 25
- 30
- 35 Los compuestos de acuerdo con la invención son especialmente adecuados para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas tales como, por ejemplo, Alzheimer y esquizofrenia, diabetes mellitus de tipo 2 y enfermedades asociadas, de cáncer, de leucopenias y/o de neutropenias.

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

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

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

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

Otro objeto de la presente divulgación es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, en particular de las enfermedades mencionadas anteriormente.

15 Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para la preparación de un fármaco para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, en particular de las enfermedades mencionadas anteriormente.

20 Otro objeto de la presente divulgación es un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, en particular de las enfermedades mencionadas anteriormente, usando una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención.

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

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

30

35

40

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

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden actuar sistémica o localmente. Para este fin pueden administrarse de manera adecuada, tal como por ejemplo por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntival, ótica o como implante o endoprótesis vascular.

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

55 Para la administración oral son adecuadas formas de administración que suministran los compuestos de acuerdo con la invención de manera rápida y/o modificada, que actúan según el estado de la técnica, que contienen los compuestos de acuerdo con la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta, tales como por ejemplo comprimidos (comprimidos recubiertos o no recubiertos, por ejemplo con recubrimientos gastroresistentes o que se disuelven de manera retardada o insolubles, que controlan la liberación del compuesto según la invención),

comprimidos que se disgregan rápidamente en la cavidad bucal o películas/oblas, películas/liofilizados, cápsulas (por ejemplo cápsulas de gelatina duras o blandas), grageas, gránulos, microgránulos, polvo, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

- 5 La administración parenteral puede tener lugar evitando una etapa de reabsorción (por ejemplo, intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbar) o intercalando una reabsorción (por ejemplo, intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Para la administración parenteral son adecuadas como formas de administración, entre otras, preparaciones para inyección e infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles.

Se prefiere la administración oral.

- 10 Para las otras vías de administración son adecuadas por ejemplo formas farmacéuticas para inhalación (entre otros inhaladores de polvo, nebulizadores), pulverizaciones, soluciones o gotas nasales, comprimidos que van a administrarse por vía lingual, sublingual o bucal, películas/oblas o cápsulas, supositorios, preparaciones óticas u oftálmicas, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas para agitar), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo parches), leche, pastas, espumas, polvos dispersables, implantes o endoprótesis vascular.

- 15 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden transformarse en las formas de administración mencionadas. Esto puede efectuarse de manera en sí conocida mediante mezclado con coadyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados. A estos coadyuvantes pertenecen entre otros vehículos (por ejemplo celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y agentes dispersantes o humectantes (por ejemplo dodecilsulfato de sodio, oleato de polioxisorbitano), aglutinantes (por ejemplo polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo albúmina), estabilizadores (por ejemplo antioxidantes tales como por ejemplo ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo pigmentos inorgánicos tales como por ejemplo óxidos de hierro) y agentes correctores del sabor y/u olor.

- 25 Otro objeto de la presente invención son fármacos que contienen al menos un compuesto de acuerdo con la invención, preferentemente junto con uno o varios coadyuvantes inertes no tóxicos, farmacéuticamente adecuados, así como su uso para los fines mencionados anteriormente.

En general ha resultado ventajoso administrar en la administración parenteral cantidades de aproximadamente 5 a 1500 mg cada 24 horas para conseguir resultados eficaces. En caso de administración oral, la cantidad asciende a aproximadamente de 5 a 2000 mg cada 24 horas.

- 30 A pesar de esto, eventualmente puede ser necesario apartarse de las cantidades mencionadas y, de hecho, dependiendo del peso corporal, de la vía de la administración, del comportamiento individual frente al principio activo, del tipo de la preparación y del momento o el intervalo en el que se realiza la administración.

- 35 Las indicaciones de porcentaje en los siguientes ensayos y ejemplos, a menos que se indique de otro modo, son porcentajes en peso; las partes son partes en peso. Las proporciones de disolvente, proporciones de dilución e indicaciones de concentración de soluciones líquido/líquido se refieren, respectivamente, al volumen. La indicación "p/v" significa "peso/volumen". De este modo, por ejemplo "10 % p/v" significa: 100 ml de solución o suspensión contienen 10 g de sustancia.

## A) Ejemplos

### Abreviaturas:

- |    |                   |                                                                     |
|----|-------------------|---------------------------------------------------------------------|
| 40 | abs               | absoluto                                                            |
|    | Boc               | <i>tert</i> -butoxicarbonilo                                        |
|    | CDCl <sub>3</sub> | deuterocloroformo                                                   |
|    | d                 | día                                                                 |
|    | DIEA              | <i>N,N</i> -diisopropiletilamina                                    |
| 45 | DMAP              | 4- <i>N,N</i> -dimetilaminopiridina                                 |
|    | DMF               | dimetilformamida                                                    |
|    | DMSO              | dimetilsulfóxido                                                    |
|    | d. t.             | del valor teórico                                                   |
|    | EDC               | <i>N</i> '-(3-dimetilaminopropil)- <i>N</i> -etilcarbodiimida x HCl |
| 50 | equiv.            | equivalente                                                         |
|    | IEN               | ionización por electronebulización (en EM)                          |
|    | sat.              | saturado                                                            |
|    | h                 | hora                                                                |
|    | HOBt              | 1-hidroxi-1H-benzotriazol x H <sub>2</sub> O                        |
| 55 | HPLC              | cromatografía líquida a alta presión, de alta resolución            |
|    | conc.             | concentrado                                                         |
|    | EM-CL             | espectrometría de masas acoplada a cromatografía de líquidos        |

	min.	minutos
	EM	espectrometría de masas
	PM	peso molecular [g/mol]
	RMN	espectroscopía de resonancia nuclear
5	OAc	acetato
	OEt	etoxilo
	p.a.	para análisis
	PyBOP	hexafluorofosfato de 1-benzotriazoliloxi-tripirrolidinofosfonio
	R <sub>f</sub>	índice de retención (en CF)
10	RP-HPLC	HPLC de fase inversa
	TA	temperatura ambiente
	R <sub>t</sub>	tiempo de retención (en HPLC)
	TBTU	fluoroborato de (benzotriazol-1-iloxi)bisdimetilaminometililo
	TFA	ácido trifluoroacético
15	THF	tetrahidrofurano

### **Procedimientos de EM-CL:**

Procedimiento 1: instrumento: Micromass Quattro LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Phenomenex Synergi 2,5 μ MAX-RP 100A Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A → 0,1 min 90 % de A → 3,0 min 5 % de A → 4,0 min 5 % de A → 4,1 min 90 % de A; flujo: 2 ml/min; horno: 50 °C; detección UV: 208 - 400 nm.

Procedimiento 2: tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Merck Chromolith SpeedROD RP-18e 100 mm x 4,6 mm; eluyente A: agua + 500 μl de ácido fórmico al 50 %/l; eluyente B: acetonitrilo + 500 μl de ácido fórmico al 50 %/l; gradiente: 0,0 min 10 % de B → 7,0 min 95 % de B → 9,0 min 95 % de B; horno: 35 °C; flujo: 0,0 min 1,0 ml/min → 7,0 min 2,0 ml/min → 9,0 min 2,0 ml/min; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 3: tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; columna: Phenomenex Gemini 3 μ 30 mm x 3,00 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A → 2,5 min 30 % de A → 3,0 min 5 % de A → 4,5 min 5 % de A; flujo: 0,0 min 1 ml/min, 2,5 min/3,0 min/4,5 min. 2 ml/min; horno: 50 °C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 4: instrumento: Micromass Platform LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Thermo Hypersil GOLD 3 μ 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 % , eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 100 % de A → 0,2 min 100 % de A → 2,9 min 30 % de A → 3,1 min 10 % de A → 5,5 min 10 % de A; horno: 50 °C; flujo: 0,8 ml/min; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 5: tipo de aparato de EM: Waters ZQ; tipo de aparato de HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Phenomenex Onyx Monolithic C18, 100 mm x 3 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A → 2 min 65 % de A → 4,5 min 5 % de A → 6 min 5 % de A; flujo: 2 ml/min; horno: 40 °C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 6: tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Phenomenex Synergi 2,5 μ MAX-RP 100A Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A → 0,1 min 90 % de A → 3,0 min 5 % de A → 4,0 min 5 % de A → 4,01 min 90 % de A; flujo: 2 ml/min; horno: 50 °C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 7: instrumento: Micromass Quattro LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Phenomenex Onyx Monolithic C18, 100 mm x 3 mm. Eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A → 2 min 65 % de A → 4,5 min 5 % de A → 6 min 5 % de A; flujo: 2 ml/min; horno: 40 °C; detección UV: 208-400 nm.

Procedimiento 8: instrumento: Micromass QuattroPremier con Waters UPLC Acquity; columna: Thermo Hypersil GOLD 1,9 μ 50 mm x 1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 100 % de A → 0,1 min 100 % de A → 1,5 min 10 % de A → 2,2 min 10 % de A; horno: 50 °C; flujo: 0,33 ml/min; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 9: instrumento: Micromass Quattro Micro MS con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Thermo Hypersil GOLD 3 μ 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 100 % de A → 3,0 min 10% A → 4,0 min 10 % de A → 4,01 min 100 % de A → 5,00 min 100 % de A; flujo: 0,0 min/3,0 min/4,0 min/4,01 min 2,5 ml/min, 5,00 min 2 ml/min; horno: 50 °C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 10: HPLC preparativa: columna: Reprosil C18; gradiente: acetonitrilo/agua con el 0,1% de ácido clorhídrico.

Procedimiento 11: HPLC preparativa: columna: Reprosil C18; gradiente: acetonitrilo/agua con el 0,1 % de ácido trifluoroacético.

- 5 Procedimiento 12: instrumento: Waters ACQUITY SQD UPLC System; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8  $\mu$ , 50 mm x 1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A  $\rightarrow$  1,2 min 5 % de A  $\rightarrow$  2,0 min 5 % de A; flujo: 0,40 ml/min; horno: 50 °C; detección UV: 210 - 400 nm.

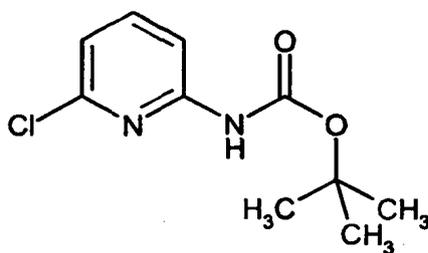
Procedimiento 13: HPLC preparativa: columna: Reprosil C18; gradiente: acetonitrilo/agua.

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

#### Compuestos de partida

##### **Ejemplo 1A**

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



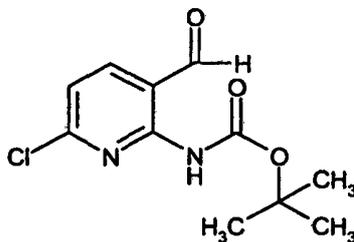
- 15 Se mezclaron 23,4 g (181,8 mmol) de 2-cloro-5-aminopiridina bajo argón con 150 ml de THF y se enfriaron hasta 0 °C. Se añadieron gota a gota 73,3 g (400 mmol) de bis-(trimetilsilil)-amida de sodio y 43,65 g (200 mmol) dicarbonato de di-terc-butilo, disueltos en 150 ml de THF. Tras 15 min se separó el baño de refrigeración y se agitó posteriormente durante otros 15 min a TA. El THF se separó en un rotavapor y el residuo se mezcló con acetato de etilo y ácido clorhídrico 0,5 N y se extrajo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró en un rotavapor. Se cromatografió la mezcla de reacción en gel de sílice (eluyente diclorometano/metanol 100 %  $\rightarrow$  100:3). Se obtuvieron 36,54 g (88 % d. t.) del producto como sólido.
- 20

EM-CL (procedimiento 3):  $R_t = 2,41$  min. ( $m/z = 175$  (M+H)<sup>+</sup>).

RMN-<sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 10,11$  (s, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,1 (t, 1H), 1,47 (s, 9H).

##### **Ejemplo 2A**

- 25 (6-Cloro-3-formilpiridin-2-il)carbamato de terc-butilo



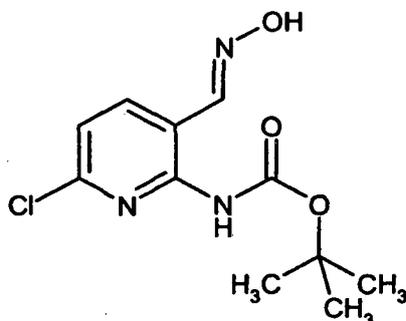
- El aparato de reacción se calentó y la reacción se realizó bajo argón y se agitó. Se dispusieron 15 g (65,6 mmol) de (6-cloropiridin-2-il)carbamato de terc-butilo (ejemplo 1A) y 19 g (164 mmol) de 1,2-bis(dimetilamino)etano en 270 ml de THF y se enfriaron hasta -78 °C. Se añadieron gota a gota 102,5 ml (164 mmol) de butil-litio (1,6 N). Tras finalizar la adición gota a gota se calentó la reacción lentamente hasta -10 °C y se mantuvo a -10 °C durante 2 h. Entonces se enfrió de nuevo hasta -78 °C, y se añadieron a esto 10 ml (131 mmol) de DMF. La reacción se calentó lentamente hasta TA y la mezcla de reacción se añadió a 1 l de acetato de etilo y 350 ml de ácido clorhídrico 1 N, se agitó posteriormente durante 15 min y se separó la fase orgánica. Se lavó con agua y solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró en un rotavapor. El residuo se mezcló con dietiléter y el sólido se separó por filtración con succión y se secó posteriormente. Se obtuvieron 12,3 g (73 % d. t.) del producto como sólido.
- 30
- 35

EM-CL (procedimiento 3):  $R_t = 2,19$  min. ( $m/z = 255$  (M+H)<sup>+</sup>).

RMN-<sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 10,37 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 8,2 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 1,46 (s, 9H).

### Ejemplo 3A

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



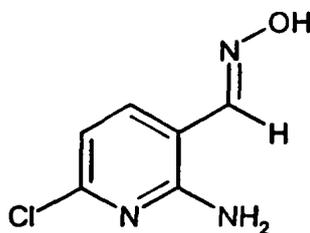
- 5 Se dispusieron 15,45 g (60,2 mmol) de (6-cloro-3-formilpiridin-2-il)carbamato de terc-butilo (ejemplo 2A) en 750 ml de etanol y se mezclaron con una solución de 225 ml de agua y 9,38 g (120,4 mmol) de acetato de sodio y se agitaron durante 5 min. Una solución de 225 ml de agua y 8,36 g (114,4 mmol)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

EM-CL (procedimiento 3): R<sub>t</sub> = 2,08 min. (m/z = 270 (M+H)).

RMN-<sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 11,71 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,3 (d, 1H), 1,49 (s, 9H).

### Ejemplo 4A

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



x HCl

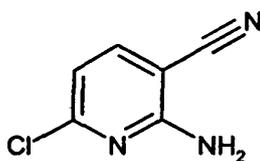
- 20 Se disolvieron 15,5 g (57 mmol) de {6-cloro-3-[(hidroxiimino)metil]piridin-2-il}carbamato de terc-butilo (ejemplo 3A) en 285 ml de ácido clorhídrico 4 N en dioxano y se agitaron posteriormente durante 30 min. Se concentró la mezcla de reacción hasta la mitad y se añadió la misma parte de dietiléter.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

EM-CL (Procedimiento 6): R<sub>t</sub> = 1,09 min. (m/z = 172 (M+H)<sup>+</sup>)

RMN-<sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 8,27 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 6,65 (d, 1H).

### Ejemplo 5A

- 25 2-Amino-6-cloropiridin-3-carbonitrilo



Se dispusieron 11,15 g (53,6 mmol) de clorhidrato de 2-amino-6-cloropiridin-3-carbaldehidoxima (ejemplo 4A) en dioxano, se mezclaron con 13 ml (161 mmol) de piridina y se enfriaron hasta 0 °C. Se añadieron 8,3 ml (58,95 mmol)

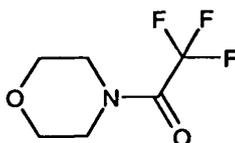
de anhídrido de ácido trifluoroacético, se calentó la reacción hasta TA y se agitó a continuación durante 2 h a 60 °C. La mezcla de reacción se suspendió en una mezcla de acetato de etilo y solución de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró en un rotavapor. El residuo se suspendió en diclorometano:diétiléter 3:1, y el sólido se separó por filtración con succión y se secó. Se obtuvieron 5,56 g (66 % d. t.) del producto como sólido.

EM-CL (procedimiento 6):  $R_t = 1,0$  min. ( $m/z = 154$  (M+H)<sup>+</sup>).

RMN-<sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 7,91$  (d, 1H), 7,38 (s, 2H), 6,69 (d, 1H).

### Ejemplo 6A

4-(Trifluoroacetil)morfolina



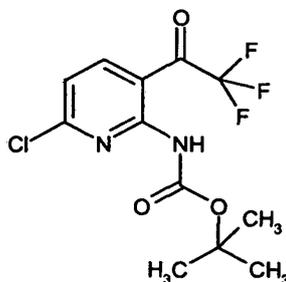
Se dispusieron 15 g (172 mmol) de morfolina en 750 ml de diclorometano y se añadieron a 0 °C 29 ml (206 mmol) de anhídrido trifluoroacético y 119 ml (688 mmol) de N,N-diisopropiletilamina. La mezcla de reacción se calentó hasta TA y se agitó posteriormente durante 3 h a TA. La mezcla de reacción se concentró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

EM-CL (procedimiento 9):  $R_t = 1,22$  min. ( $m/z = 184$  (M+H)<sup>+</sup>)

RMN-<sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 3,65$  (m, 2H), 3,56 (m, 2H).

### Ejemplo 7A

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

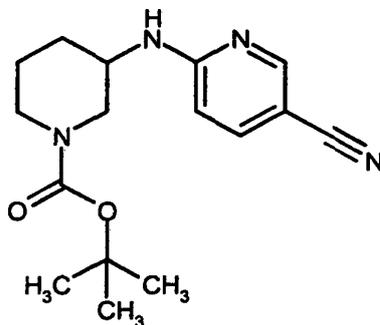


Se dispusieron 8 g (35 mmol) de (6-cloropiridin-2-il)carbamato de terc-butilo (ejemplo 1A) en 100 ml de THF y se enfriaron hasta -50 °C. Se añadieron gota a gota 55 ml (87 mmol) de butil-litio (1,6 N). Tras finalizar la adición gota a gota se calentó la reacción lentamente hasta -10 °C y se agitó a 0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

RMN-<sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 10,96$  (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,4 (d, 1H), 1,43 (s, 9H).

**Ejemplo 8A**

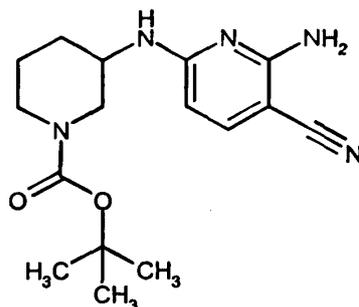
3-[(5-Cianopiridin-2-il)amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



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

EM-CL (procedimiento 3):  $R_t = 2,23$  min. ( $m/z = 303$  (M+H)<sup>+</sup>).**10 Ejemplo 9A**

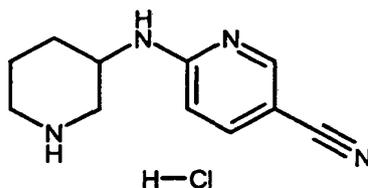
3-[(6-Amino-5-cianopiridin-2-il)amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



- 15 Se suspendieron 2,15 g (10,7 mmol) de 3-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo, 1,50 g (9,77 mmol) de 2-amino-6-cloropiridin-3-carbonitrilo (ejemplo 5A) y 1,89 g (14,7 mmol) de diisopropiletilamina en 6 ml de DMSO y se calentaron durante 8 h en un reactor de microondas hasta 130 °C. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y agua (40 ml), la fase orgánica se separó y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice (eluyente: ciclohexano-acetato de etilo de 4:1 a 1:1). Se aislaron 2,04 g (60 % d. t.) del producto como sólido.

EM-CL (procedimiento 6):  $R_t = 1,69$  min. ( $m/z = 318$  (M+H)<sup>+</sup>)**20 Ejemplo 10A**

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



- 25 En 4,3 ml de una solución de ácido clorhídrico en dioxano (4 M) se disolvieron 2,24 g (7,4 mmol) de 3-[(5-cianopiridin-2-il)amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (ejemplo 8A) y se agitaron durante 3 h a TA. Tras completar la reacción se separó completamente el disolvente. Se obtuvieron 1,74 g (90 % d. t.) del producto como sólido.

EM-CL (procedimiento 8):  $R_t = 0,27$  min. ( $m/z = 203$  (M+H)<sup>+</sup>)

RMN-<sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 9,13 (m, 1H), 9,0 (m, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,74 (dd, 1H), 6,63 (d, 1H), 5,58 (s a), 4,19 (s a, 1H), 3,57 (s, 1H), 3,34 (d, 1H), 3,14 (d, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,7-2,81 (m, 1H), 1,82-2,0(m, 2H), 1,63-1,79 (m, 1H), 1,48-1,59 (m, 1H).

### Ejemplo 11A

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



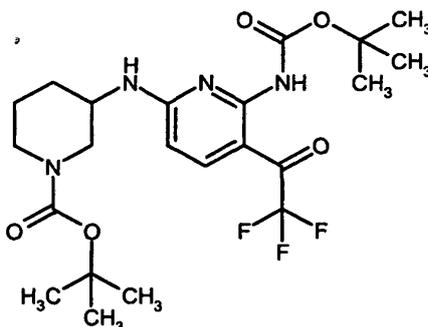
- 10 En 40 ml de una solución de ácido clorhídrico en dioxano (4 M) se disolvieron 2,00 g (6,3 mmol) de 3-[(6-amino-5-cianopiridin-2-il)amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (ejemplo 9A) y se agitaron durante 2 h a TA. Tras completar la reacción se concentró el disolvente hasta la mitad, y se añadieron 20 ml de dietiléter. El precipitado se separó por filtración y se secó. Se obtuvieron 1,80 g (100 % d. t.) del producto como sólido.

EM-CL (procedimiento 8): R<sub>t</sub> = 0,25 min. (m/z = 218 (M+H)<sup>+</sup>)

RMN-<sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 9,38 (m a, 1H), 8,97 (m a, 1H), 8,25 (m a, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,40 (s a, 2H), 6,01 (d, 1H), 4,16 (m a, 1H), 3,34 (m a, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,89 (m, 2H), 2,00-1,84 (m, 2H), 1,73 (m, 1H), 1,55 (m, 1H).

### Ejemplo 12A

- 15 3-({6-[(terc-Butoxicarbonil)amino]-5-(trifluoroacetil)piridin-2-il}amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

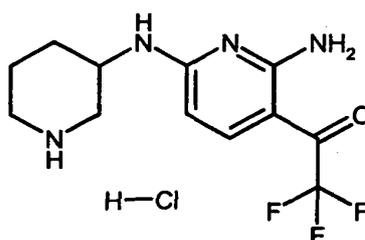


- 20 Se suspendieron 561 mg (2,8 mmol) de 3-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo, 700 mg (2,16 mmol) de [6-cloro-3-(trifluoroacetil)piridin-2-il]carbamato de terc-butilo (ejemplo 7A) y 0,56 ml (3,23 mmol) de diisopropiletilamina en 14 ml de DMSO y se calentaron durante 45 min en un reactor de microondas hasta 90 °C. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (3 x 40 ml) y después con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (40 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se cromatógrafió en gel de sílice (eluyente: ciclohexano-acetato de etilo de 5:1 a 1:1). Se aislaron 670 mg (63 % d. t.) del producto.

EM-CL (procedimiento 6): R<sub>t</sub> = 2,70 min. (m/z = 489 (M+H)<sup>+</sup>)

### Ejemplo 13A

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



- En 25 ml de una solución de ácido clorhídrico en dioxano (4 M) se disolvieron 670 mg (1,37 mmol) de 3-({6-[(terc-butoxycarbonil)amino]-5-(trifluoroacetil)piridin-2-il}amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (ejemplo 12A) y se

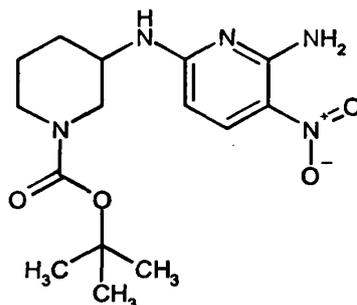
agitaron durante 20 h a TA. Tras completar la reacción se diluyó la mezcla de reacción con dietiléter (100 ml), y el precipitado se separó por filtración y se lavó con dietiléter (100 ml) y se secó. Se obtuvieron 286 mg (64 % d. t.) del producto como sólido.

EM-CL (procedimiento 6):  $R_t = 0,81$  min. ( $m/z = 289$  (M+H)<sup>+</sup>)

- 5 RMN-<sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 9,26$  (s a, 1H), 9,07 (s a, 1H), 8,8.34 (s a, 1H), 7,59 (d, 1H), 6,22 (a, 2H), 6,03 (d, 1H), 4,25 (m a, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 2,93 (m, 2H), 2,00-1,85 (m, 2H), 1,73 (m, 1H), 1,56 (m, 1H).

#### Ejemplo 14A

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

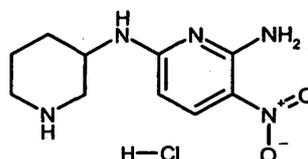


- 10 Se suspendieron 500 mg (2,11 mmol) de 3-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo, 772 mg (4,22 mmol) de 2-amino-6-cloro-3-nitropiridina y 1,05 ml (6,34 mmol) de diisopropiletilamina en 18 ml de DMSO y se calentaron durante 45 min en un reactor de microondas hasta 120 °C. La mezcla de reacción se purificó por medio de HPLC en fase inversa preparativa (procedimiento 13). Se aislaron 600 mg (81 % d. t.) del producto como sólido.

EM-CL (procedimiento 6):  $R_t = 1,77$  min. ( $m/z = 338$  (M+H)<sup>+</sup>)

#### 15 Ejemplo 15A

Clorhidrato de 3-nitro-N<sup>6</sup>-(piperidin-3-il)piridin-2,6-diamina

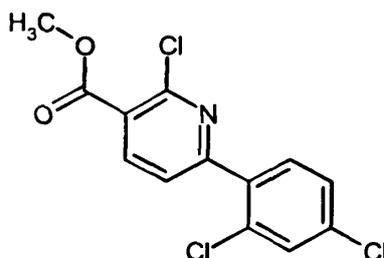


- 20 En 40 ml de una solución de ácido clorhídrico en dioxano (4 M) se disolvieron 610 mg (1,62 mmol) de 3-[(6-amino-5-nitropiridin-2-il)amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (ejemplo 14A) y se agitaron durante 30 min a TA. Tras completar la reacción se separó completamente el disolvente. Se obtuvieron 662 mg del producto bruto.

EM-CL (procedimiento 4):  $R_t = 0,86$  min. ( $m/z = 238$  (M+H)<sup>+</sup>)

#### Ejemplo 16A

2-Cloro-6-(2,4-diclorofenil)piridin-3-carboxilato de metilo



- 25 En 120 ml de THF desgasificado se dispusieron 6 g (29,12 mmol) de 2,6-dicloropiridin-3-carboxilato de metilo, 5,56 g (29,12 mmol) de ácido 2,4-diclorofenilborónico, 12,07 g (87,4 mmol) de carbonato de potasio y entonces se dispusieron 1,68 g (1,46 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) y se calentó la mezcla de reacción durante 16 h en condiciones de reflujo y bajo una atmósfera de argón. Se añadieron 300 ml de agua y 500 ml de acetato de etilo. Tras separar las fases y eliminar el disolvente se cromatografió el residuo en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 6:1). Se aislaron 2,5 g (27 % d. t.) del producto como sólido.

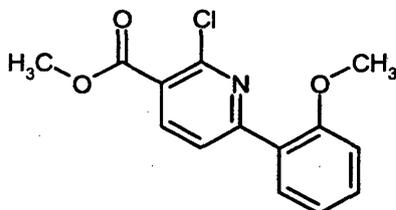
30

EM-CL (procedimiento 6):  $R_t = 2,41$  min. ( $m/z = 316 (M+H)^+$ )

RMN- $^1H$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 8,38$  (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 3,92 (s, 3H).

### Ejemplo 17A

2-Cloro-6-(2-metoxifenil)piridin-3-carboxilato de metilo



5

En una mezcla de 20 ml de metanol y 8 ml de tolueno se dispusieron 500 mg (1,90 mmol) de ácido 2-cloro-6-(2-metoxifenil)piridin-3-carboxílico y se mezclaron con 8 ml (16 mmol) de una solución 2 molar de trimetilsilildiazometano en hexano. Se agitó a TA durante 15 h y se añadió entonces 1 ml de ácido acético. El disolvente se separó completamente a vacío y el sólido obtenido se usó sin purificación adicional. Se obtuvieron 502 mg (87 % d. t.) del producto.

10

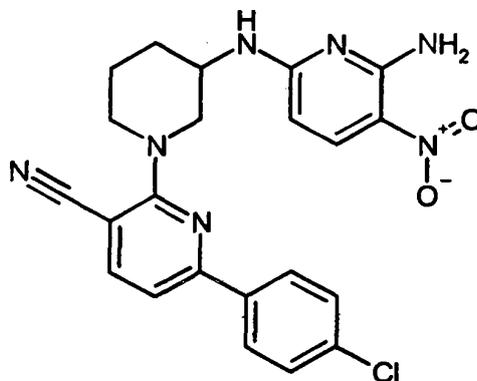
EM-CL (procedimiento 8):  $R_t = 1,27$  min. ( $m/z = 278 (M+H)^+$ )

RMN- $^1H$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 8,29$  (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,50 (dt, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,11 (t, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,88 (s, 3H).

### Ejemplos de realización

#### 15 Ejemplo 1

2-{3-[(6-Amino-5-nitropiridin-2-il)amino]piperidin-1-il}-6-(4-clorofenil)piridin-3-carbonitrilo



20

Se dispusieron 70,4 mg (0,27 mmol) de 2-cloro-6-(4-clorofenil)piridin-3-carbonitrilo, 100 mg (0,32 mmol) de clorhidrato de 3-nitro- $N^6$ -(piperidin-3-il)piridin-2,6-diamina (ejemplo 15A) y 0,187 ml (1,08 mmol) de N,N-diisopropiletilamina en 3 ml de DMSO. La mezcla de reacción se calentó a 140 °C durante 30 min en un microondas. El producto bruto se purificó por medio de HPLC preparativa (procedimiento 13). Se obtuvieron 99 mg (74 % d. t.) del producto como sólido.

EM-CL (procedimiento 8):  $R_t = 1,45$  min. ( $m/z = 450 (M+H)^+$ )

25

RMN- $^1H$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 8,13$  (d, 2H), 8,09 (d, 2H), 7,89-7,98 (m, 2H), 7,66 (s a, 1H), 7,51 (qt, 3H), 5,95 (d, 1H), 4,12-4,28 (m, 2H), 3,97-4,06 (m, 1H), 3,36-3,49 (m, 2H), 1,9-2,1 (m, 2H), 1,55-1,77 (m, 2H).

La separación de enantiómeros de 2-{3-[(6-amino-5-nitropiridin-2-il)amino]piperidin-1-il}-6-(4-clorofenil)piridin-3-carbonitrilo (ejemplo 1) se realizó en las siguientes condiciones:

30

una muestra del ejemplo 1 (78 mg) se disolvió en 8 ml de metanol, 8 ml de acetonitrilo y 15 ml de terc-butilmetiléter y se cromatografió a través de una columna Daicel Chiralpak IA, 5  $\mu$ m, 250 mm x 20 mm (flujo: 15 ml/min; detección a 220 nm; volumen de inyección: 500  $\mu$ l; eluyente: terc-butilmetiléter:metanol (90:10), temperatura: 30 °C). Se aislaron dos fracciones:

**Ejemplo Ent-A-1:** se aislaron 37 mg de producto en > 99 % de ee.

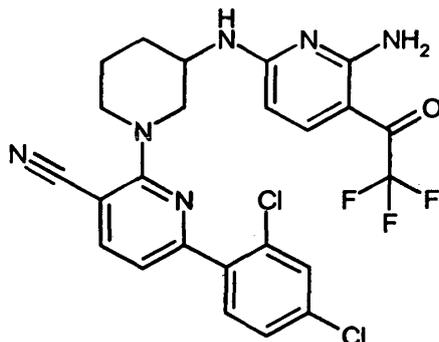
Tiempo de retención 4,31 min, valor de rotación esp.:  $[\alpha]_{589}^{20} = -113,0^\circ$  (c = 0,475 g/100 ml de etanol)

**Ejemplo Ent-B-1:** se aislaron 33 mg de producto en > 98 % de ee.

Tiempo de retención 4,66 min

## 5 Ejemplo 2

2-(3-[[6-Amino-5-(trifluoroacetyl)piridin-2-il]amino]piperidin-1-il)-6-(2,4-diclorofenil)piridin-3-carbonitrilo



10 Se dispusieron 29,5 mg (0,1 mmol) de 2-cloro-6-(2,4-diclorofenil)piridin-3-carbonitrilo, 30 mg (0,1 mmol) de clorhidrato de 1-[2-amino-6-(piperidin-3-ilamino)piridin-3-il]-2,2,2-trifluoroetanol (ejemplo 13A) y 0,09 ml (0,52 mmol) de N,N-diisopropiltilamina en 1 ml de DMSO. La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 30 min en un microondas. El producto bruto se purificó por medio de HPLC preparativa (procedimiento 13). Se obtuvieron 35 mg (63 % d. t.) del producto como sólido.

EM-CL (procedimiento 3):  $R_t = 3,13$  min. ( $m/z = 535$  (M+H)<sup>+</sup>)

15 RMN-<sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 8,50$  (s a, 2H), 8,16 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,73(d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,45-7,53 (m, 2H), 7,18 (d, 1H), 5,96 (d, 1H), 4,12-4,25 (m, 2H), 3,99-4,09 (m, 1H), 3,2-3,37 (m, 2H), 1,87-2,08 (m, 2H), 1,5-1,74 (m, 2H).

La separación de enantiómeros de 2-(3-[[6-amino-5-(trifluoroacetyl)piridin-2-il]amino]piperidin-1-il)-6-(2,4-diclorofenil)piridin-3-carbonitrilo (ejemplo 2) se realizó en las siguientes condiciones:

20 una muestra del ejemplo 2 (190 mg) se disolvió en 10 ml de 2-propanol y se cromatografió a través de una columna Daicel Chiralpak AS-H, 5  $\mu$ m, 250 mm x 20 mm (flujo: 15 ml/min; detección a 220 nm; volumen de inyección: 1000  $\mu$ l; eluyente: iso-hexano:2-propanol (50:50), temperatura: 40 °C). Se aislaron dos fracciones:

**Ejemplo Ent-A-2:** se aislaron 73 mg de producto en > 99 % de ee.

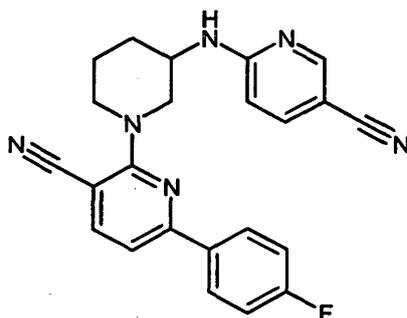
Tiempo de retención 6,09 min

**Ejemplo Ent-B-2:** se aislaron 110 mg de producto en > 99 % de ee.

25 Tiempo de retención 13,38 min

## Ejemplo 3

2-{3-[[5-Cianopiridin-2-il]amino]piperidin-1-il}-6-(4-fluorofenil)piridin-3-carbonitrilo



Se dispusieron 60 mg (0,26 mmol) de 2-cloro-6-(4-fluorofenil)piridin-3-carbonitrilo, 77 mg (0,31 mmol) de clorhidrato de 6-(piperidin-3-ilamino)piridin-3-carbonitrilo (ejemplo 10A) y 0,225 ml (1,29 mmol) de N,N-diisopropiletilamina en 2 ml de DMSO. La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 30 min en un microondas. El producto bruto se purificó por medio de HPLC preparativa (procedimiento 13). Se obtuvieron 99 mg (50 % d. t.) del producto como sólido.

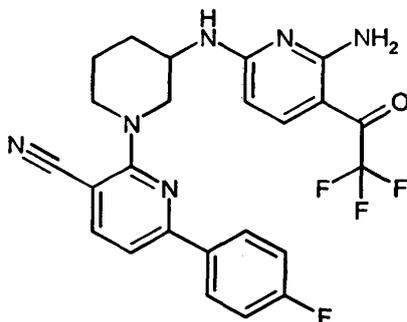
5

EM-CL (procedimiento 8):  $R_t = 1,40$  min. ( $m/z = 399$  (M+H)<sup>+</sup>)

RMN-<sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 8,38$  (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,6-7,68 (m, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,32 (ψt, 2H), 6,56 (d, 1H), 4,26 (dd, 1H), 4,01-4,14 (m, 2H), 3,33-3,47 (m, 2H), 2,0-2,08 (m, 1H), 1,88-1,97 (m, 1H), 1,55-1,75 (m, 2H).

#### 10 Ejemplo 4

2-(3-[[6-Amino-5-(trifluoroacetil)piridin-2-il]amino]piperidin-1-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-3-carbonitrilo



Se dispusieron 55 mg (0,24 mmol) de 2-cloro-6-(4-fluorofenil)piridin-3-carbonitrilo, 83 mg (0,28 mmol) de clorhidrato de 1-[2-amino-6-(piperidin-3-ilamino)piridin-3-il]-2,2,2-trifluoroetanona (ejemplo 13A) y 0,206 ml (1,18 mmol) de N,N-diisopropiletilamina en 2 ml de DMSO. La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 30 min en un microondas. El producto bruto se purificó por medio de HPLC preparativa (procedimiento 13). Se obtuvieron 72 mg (54 % d. t.) del producto como sólido.

15

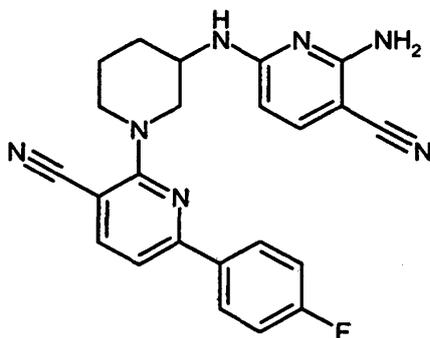
EM-CL (procedimiento 8):  $R_t = 1,52$  min. ( $m/z = 485$  (M+H)<sup>+</sup>)

RMN-<sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 8,28$  (s a, 1H), 7,86-7,94 (m, 3H), 7,74 (d, 1H), 7,37(s a, 1H), 7,22-7,30 (m, 2H), 7,05 (t, 2H), 5,74 (d, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,93 (d, 1H), 3,76-3,85 (m, 1H), 3,14-3,25 (m, 2H), 1,78-1,86 (m, 1H), 1,67-1,77 (m, 1H), 1,32-1,55 (m, 2H).

20

#### Ejemplo 5

2-Amino-6-((1-[3-ciano-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il]piperidin-3-il)amino)piridin-3-carbonitrilo



Se dispusieron 55 mg (0,24 mmol) de 2-cloro-6-(4-fluorofenil)piridin-3-carbonitrilo, 74 mg (0,28 mmol) de clorhidrato de 2-amino-6-(piperidin-3-ilamino)piridin-3-carbonitrilo (ejemplo 11A) y 0,206 ml (1,18 mmol) de N,N-diisopropiletilamina en 2 ml de DMSO. La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 30 min en un microondas. El producto bruto se purificó por medio de HPLC preparativa (procedimiento 13). Se obtuvieron 47 mg (48 % d. t.) del producto como sólido.

25

EM-CL (procedimiento 3):  $R_t = 2,64$  min. ( $m/z = 414$  (M+H)<sup>+</sup>)

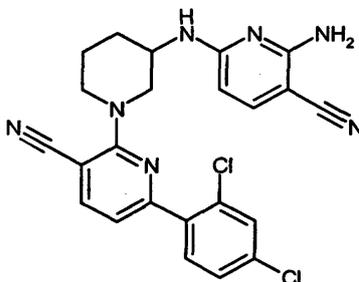
RMN-<sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 8,09$ -8,17 (m, 3H), 7,47 (d, 1H), 7,26-7,36 (m, 3H), 7,14 (s a, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,80 (d, 1H), 4,25 (d, 1H), 4,01-4,12 (m, 2H), 3,17-3,28 (m, 2H), 1,97-2,05 (m, 1H), 1,86-1,96 (m, 1H), 1,62-1,75 (m,

30

1H), 1,49-1,61 (m, 1H).

### Ejemplo 6

2-Amino-6-({1-[3-ciano-6-(2,4-diclorofenil)piridin-2-il]piperidin-3-il}amino)piridin-3-carbonitrilo



5 Se dispusieron 55 mg (0,19 mmol) de 2-cloro-6-(2,4-diclorofenil)piridin-3-carbonitrilo, 60,9 mg (0,23 mmol) de clorhidrato de 2-amino-6-(piperidin-3-ilamino)piridin-3-carbonitrilo (ejemplo 11A) y 0,169 ml (0,97 mmol) de N,N-diisopropiletilamina en 2 ml de DMSO. La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 30 min en un microondas. El producto bruto se purificó por medio de HPLC preparativa (procedimiento 13). Se obtuvieron 30 mg (33 % d. t.) del producto como sólido.

10 EM-CL (procedimiento 3):  $R_t = 2,90$  min. ( $m/z = 464$  (M+H)<sup>+</sup>)

RMN-<sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 8,14$  (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,10 (s a, 1H), 6,22 (s a, 2H), 5,79 (d, 1H), 4,28 (d, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,91-4,03 (m, 1H), 3,22 (t, 1H), 3,05 (t, 1H), 1,95-2,04 (m, 1H), 1,82-1,92 (m, 1H), 1,6-1,71 (m, 1H), 1,46-1,58 (m, 1H).

15 La separación de enantiómeros de 2-amino-6-({1-[3-ciano-6-(2,4-diclorofenil)piridin-2-il]piperidin-3-il}amino)piridin-3-carbonitrilo (ejemplo 6) se realizó en las siguientes condiciones:

una muestra del ejemplo 6 (63 mg) se disolvió en 5 ml de etanol y se cromatografió a través de una columna Daicel Chiralpak AS-H, 5  $\mu$ m, 250 mm x 20 mm (flujo: 15 ml/min; detección a 220 nm; volumen de inyección: 2000  $\mu$ l; eluyente: iso-hexano:etanol (50:50), temperatura: 40 °C). Se aislaron dos fracciones:

**Ejemplo Ent-A-6:** se aislaron 25 mg de producto en > 99 % de ee.

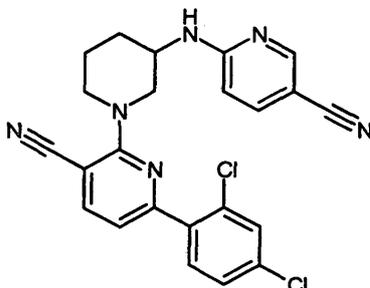
20 Tiempo de retención 7,33 min

**Ejemplo Ent-B-6:** se aislaron 25 mg de producto en > 99 % de ee.

Tiempo de retención 15,6 min

### Ejemplo 7

2-{3-[(5-Cianopiridin-2-il)amino]piperidin-1-il}-6-(2,4-diclorofenil)piridin-3-carbonitrilo



25 Se dispusieron 60 mg (0,21 mmol) de 2-cloro-6-(2,4-diclorofenil)piridin-3-carbonitrilo, 63 mg (0,25 mmol) de clorhidrato de 6-(piperidin-3-ilamino)piridin-3-carbonitrilo (ejemplo 10A) y 0,184 ml (1,06 mmol) de N,N-diisopropiletilamina en 2 ml de DMSO. La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 30 min en un microondas. El producto bruto se purificó por medio de HPLC preparativa (procedimiento 13). Se obtuvieron 61 mg (64 % d. t.) del producto como sólido.

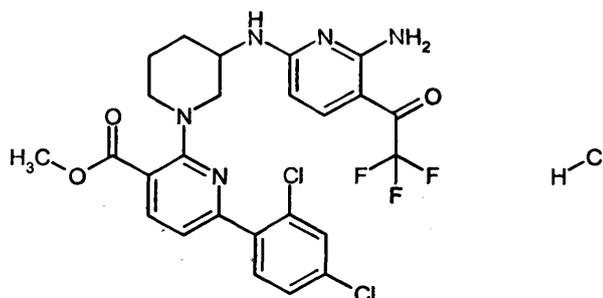
30 del producto como sólido.

EM-CL (procedimiento 3):  $R_t = 3,00$  min. ( $m/z = 449$  (M+H)<sup>+</sup>)

RMN-<sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 8,32 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,52-7,63 (m, 4H), 7,13 (d, 1H), 6,54 (d, 1H), 4,20 (d, 1H), 3,98-4,08 (m, 2H), 3,32-3,42 (m, 2H), 1,98-2,06 (m, 1H), 1,86-1,95 (m, 1H), 1,55-1,73 (m, 2H).

### Ejemplo 8

5 Clorhidrato de 2-(3-[[6-amino-5-(trifluoroacetil)piridin-2-il]amino]piperidin-1-il)-6-(2,4-diclorofenil)-piridin-3-carboxilato de metilo



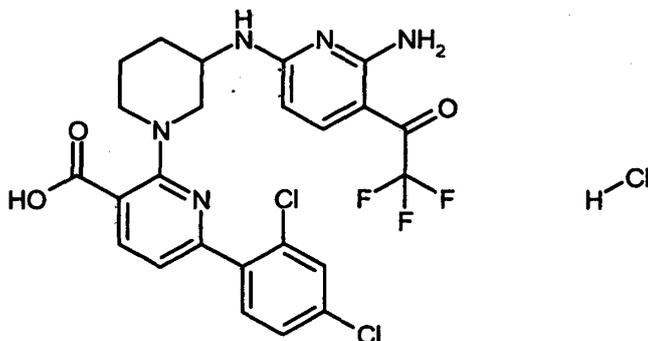
10 Se dispusieron 255 mg (0,533 mmol) de 2-cloro-6-(2,4-diclorofenil)piridin-3-carboxilato de metilo (ejemplo 16A), 259 mg (0,799 mmol) de clorhidrato de 1-[2-amino-6-(piperidin-3-ilamino)piridin-3-il]-2,2,2-trifluoroetanona (ejemplo 13A) y 0,56 ml (3,2 mmol) de N,N-diisopropiletilamina en 4,5 ml de DMSO. La mezcla de reacción se calentó a 140 °C durante 45 min en un microondas. El producto bruto se purificó por medio de HPLC preparativa (procedimiento 10). Se obtuvieron 28 mg (8 % d. t.) del producto como sólido.

EM-CL (procedimiento 6): R<sub>t</sub> = 2,87 min. (m/z = 568 (M+H)<sup>+</sup>)

15 RMN-<sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 8,50 (s a, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,45-7,56 (m, 2H), 7,10 (d, 1H), 5,94 (d, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,9-4,0 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,58 (m, 1H), 2,96 (dd, 2H), 1,96-2,08 (m, 1H), 1,75-1,86 (m, 1H), 1,57-1,72 (m, 1H), 1,43-1,56 (m, 1H).

### Ejemplo 9

Clorhidrato de ácido 2-(3-[[6-amino-5-(trifluoroacetil)piridin-2-il]amino]piperidin-1-il)-6-(2,4-diclorofenil)piridin-3-carboxílico



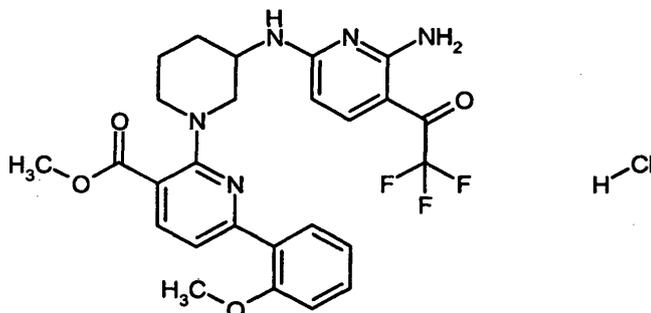
20 Se disolvieron 220 mg (0,36 mmol) de clorhidrato de 2-(3-[[6-amino-5-(trifluoroacetil)piridin-2-il]amino]piperidin-1-il)-6-(2,4-diclorofenil)piridin-3-carboxilato de metilo (ejemplo 8) en 10 ml de 1,2-dimetoxietano y se añadieron 4,4 ml de agua. Entonces se añadieron 43 mg (1,1 mmol) de hidróxido de sodio y se agitaron durante 30 min a TA. Para el procesamiento se añadieron 35 ml de ácido clorhídrico 2 N y se separó por filtración con succión el precipitado que se forma. Se obtuvieron 180 mg (75 % d. t.) del producto como sólido.

25 EM-CL (procedimiento 6): R<sub>t</sub> = 2,42 min. (m/z = 554 (M+H)<sup>+</sup>)

RMN-<sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 13,1 (s a, 1H), 8,50 (s a, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,9-7,96 (m, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,62-7,70 (m, 1 H), 7,64 (d, 1 H), 7,47-7,55 (m, 2H), 7,11 (d, 1 H), 5,95 (d, 1 H), 4,11-4,24 (m, 1H), 4,00 (d, 1H), 3,66-3,75 (m, 1H), 2,90 (dd, 2H), 1,98-2,07 (m, 1H), 1,75-1,85 (m, 1H), 1,59-1,74 (m, 1H), 1,42-1,55 (m, 1H).

**Ejemplo 10**

Clorhidrato de 2-(3-[[6-amino-5-(trifluoroacetil)piridin-2-il]amino]piperidin-1-il)-6-(2-metoxifenil)-piridin-3-carboxilato de metilo



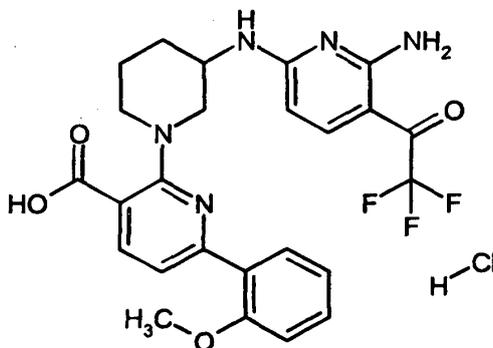
- 5 De manera análoga a la preparación del ejemplo 8, a partir de 255 mg (0,84 mmol) de 2-cloro-6-(2-metoxifenil)piridin-3-carboxilato de metilo (ejemplo 17A) y 299 mg (0,92 mmol) de clorhidrato de 1-[2-amino-6-(piperidin-3-ilamino)piridin-3-il]-2,2,2-trifluoroetanol (ejemplo 13A) tras purificación del producto bruto por medio de HPLC preparativa (procedimiento 10) se obtuvieron 275 mg (58 % d. t.) del producto como sólido.

EM-CL (procedimiento 6):  $R_t = 2,62$  min. ( $m/z = 530$  (M+H)<sup>+</sup>)

- 10 RMN-<sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 8,51$  (s a, 1H), 7,9-8,0 (m, 2H), 7,77 (d, 1H), 7,55-7,71 (m, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,0 (t, 1H), 5,95 (d, 1H), 4,19 (m, 1H), 3,91-3,98 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,55-3,65 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 2,96 (t, 2H), 1,98-2,05 (m, 1H), 1,78-1,85 (m, 1H), 1,6-1,71 (m, 1H), 1,44-1,56 (m, 1H).

**Ejemplo 11**

- 15 Clorhidrato de ácido 2-(3-[[6-amino-5-(trifluoroacetil)piridin-2-il]amino]piperidin-1-il)-6-(2-metoxifenil)piridin-3-carboxílico



- 20 De manera análoga a la preparación del ejemplo 9, a partir de 235 mg (0,42 mmol) de clorhidrato de 2-(3-[[6-amino-5-(trifluoroacetil)piridin-2-il]amino]piperidin-1-il)-6-(2-metoxifenil)piridin-3-carboxilato de metilo (ejemplo 10) mediante hidrólisis con hidróxido de sodio tras purificación del producto bruto por medio de HPLC preparativa (procedimiento 10) se obtuvieron 207 mg (97 % d. t.) del producto como sólido.

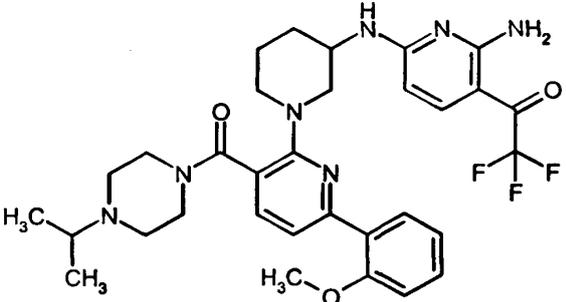
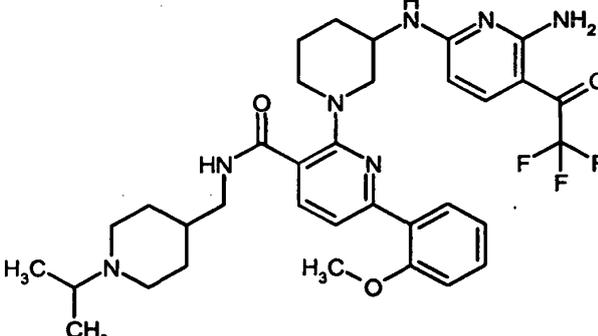
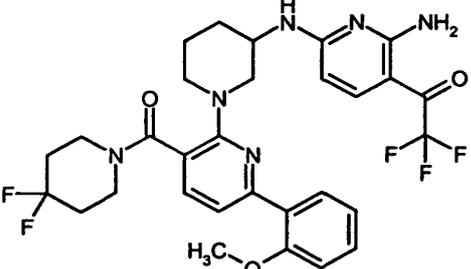
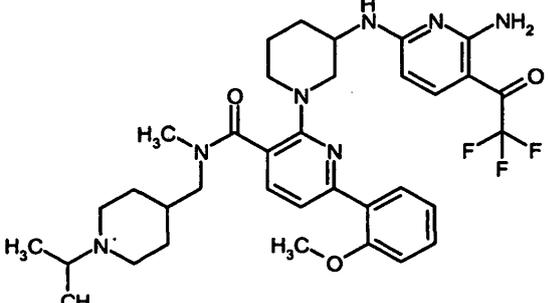
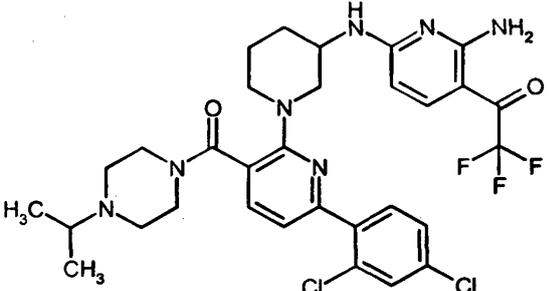
EM-CL (procedimiento 8):  $R_t = 1,28$  min. ( $m/z = 516$  (M+H)<sup>+</sup>)

RMN-<sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 13,1$  (s a, 1H), 8,51 (s a, 1H), 7,98 (d, 2H), 7,92 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,68 (s a, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,35-7,44 (m, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,02 (t, 1H), 5,95 (d, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,69 (m, 1H), 2,87-2,98 (m, 2H), 1,98-2,07 (m, 1H), 1,76-1,85 (m, 1H), 1,6-1,75 (m, 1H), 1,42-1,54 (m, 1H).

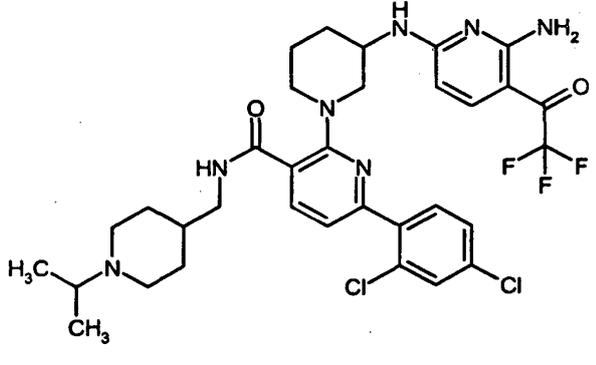
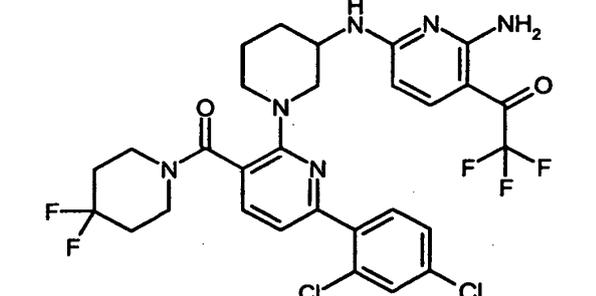
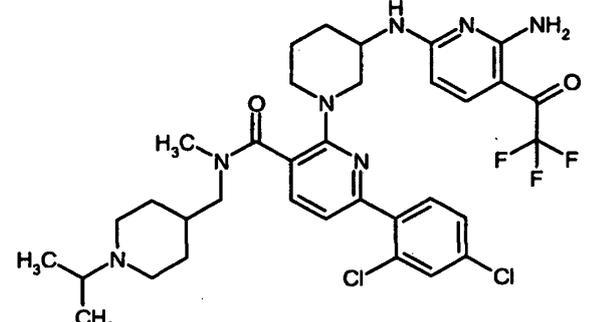
**25 Descripción general de ensayo para acoplamiento de amida:**

Se disponen 0,117 mmol de la respectiva amina en 3 ml de DMF y sucesivamente se mezclan con 0,125 mmol de HATU, 0,25 mmol de N,N-diisopropiletamina y 0,083 mmol del ácido (ejemplo 9 o ejemplo 11). Se agita posteriormente durante 16 h a TA. Tras la purificación por medio de HPLC preparativa (procedimiento 13) se obtienen los productos como sólido.

- 30 Según la descripción general de ensayo para acoplamiento de amida se prepararon los siguientes compuestos:

Ejemplo	Estructura	Caracterización
12		EM/CL (procedimiento 8): $R_t = 1,11$ min, ( $m/z = 624 (M-H)^+$ )
13		EM/CL (procedimiento 3): $R_t = 1,83$ min, ( $m/z = 654 (M+H)^+$ )
14		EM/CL (procedimiento 8): $R_t = 1,49$ min, ( $m/z = 619 (M+H)^+$ )
15		EM/CL (procedimiento 6): $R_t = 1,56$ min, ( $m/z = 668 (M+H)^+$ )
16		EM/CL (procedimiento 6): $R_t = 1,63$ min, ( $m/z = 664 (M-H)^+$ )

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Caracterización
17		EM/CL (procedimiento 8): $R_t = 1,27$ min, ( $m/z = 691 (M-H)^+$ )
18		EM/CL (procedimiento 6): $R_t = 2,76$ min, ( $m/z = 657 (M+H)^+$ )
19		EM/CL (procedimiento 8): $R_t = 1,27$ min, ( $m/z = 706 (M+H)^+$ )

5 La separación de enantiómeros de 1-[2-amino-6-((1-[6-(2-metoxifenil)-3-{[4-(propan-2-il)-piperazin-1-il]carbonil}piridin-2-il]piperidin-3-il)amino)piridin-3-il]-2,2,2-trifluoroetana (ejemplo 12) se realizó en las siguientes condiciones:

una muestra del ejemplo 12 (24 mg) se disolvió en 2 ml de 2-propanol y se cromatógrafió a través de una columna Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu\text{m}$ , 250 mm x 20 mm (flujo: 15 ml/min; detección a 220 nm; volumen de inyección: 500  $\mu\text{l}$ ; eluyente: iso-hexano:2-propanol con el 0,2 % de dietilamina (60:40), temperatura: 30 °C). Se aislaron dos fracciones:

10 **Ejemplo Ent-A-12:** se aislaron 15 mg de producto en > 99 % de ee.

Tiempo de retención 5,26 min, valor de rotación esp.:  $[\alpha]_{589}^{20} = -173,7^\circ$  (c = 0,37 g/100 ml de etanol)

**Ejemplo Ent-B-12:** se aislaron 9 mg de producto en > 99 % de ee.

Tiempo de retención 6,30 min

15 La separación de enantiómeros de 2-(3-[[6-amino-5-(trifluoroacetil)piridin-2-il]amino]piperidin-1-il)-6-(2-metoxifenil)-N-[[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]metil]piridin-3-carboxamida (ejemplo 13) se realizó en las siguientes condiciones:

una muestra del ejemplo 13 (28 mg) se disolvió en 1 ml de etanol y se cromatógrafió a través de una columna Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu\text{m}$ , 250 mm x 20 mm (flujo: 15 ml/min; detección a 220 nm; volumen de inyección: 500  $\mu\text{l}$ ; eluyente: iso-hexano:etanol con el 0,2 % de dietilamina (60:40), temperatura: 30 °C). Se aislaron dos fracciones:

**Ejemplo Ent-A-13:** se aislaron 6 mg de producto en > 99 % de ee.

Tiempo de retención 4,57 min

**Ejemplo Ent-B-13:** se aislaron 12 mg de producto en > 99 % de ee.

Tiempo de retención 6,66 min, valor de rotación esp.:  $[\alpha]_{589}^{20} = -103,7^\circ$  (c = 0,375 g/100 ml de etanol)

- 5 La separación de enantiómeros de 1-{2-amino-6-[(1-{3-[(4,4-difluoropiperidin-1-il)carbonil]-6-(2-metoxifenil)piridin-2-il]piperidin-3-il)amino]piridin-3-il}-2,2,2-trifluoroetanona (ejemplo 14) se realizó en las siguientes condiciones:

una muestra del ejemplo 14 (28 mg) se disolvió en 2 ml 2-propanol y se cromatografió a través de una columna Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu\text{m}$ , 250 mm x 20 mm (flujo: 15 ml/min; detección a 220 nm; volumen de inyección: 500  $\mu\text{l}$ ; eluyente: iso-hexano:2-propanol con el 0,2 % de dietilamina (60:40), temperatura: 30  $^\circ\text{C}$ ). Se aislaron dos fracciones:

**Ejemplo Ent-A-14:** se aislaron 15 mg de producto en > 99 % de ee.

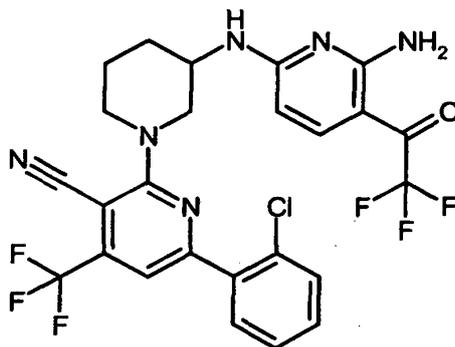
Tiempo de retención 5,96 min, valor de rotación esp.:  $[\alpha]_{589}^{20} = -166,7^\circ$  (c = 0,38 g/100 ml de etanol)

**Ejemplo Ent-B-14:** se aislaron 11 mg de producto en > 99 % de ee.

Tiempo de retención 7,25 min

## 15 Ejemplo 20

2-(3-[[6-Amino-5-(trifluoroacetil)piridin-2-il]amino]piperidin-1-il)-6-(2-clorofenil)-4-(trifluorometil)piridin-3-carbonitrilo



- 20 Se dispusieron 70 mg (0,221 mmol) de 2-cloro-6-(2-clorofenil)-4-(trifluorometil)piridin-3-carbonitrilo, 65 mg (0,221 mmol) de clorhidrato de 1-[2-amino-6-(piperidin-3-ilamino)piridin-3-il]-2,2,2-trifluoroetanona (ejemplo 13A) y 0,192 ml (1,1 mmol) de N,N-diisopropiletilamina en 2 ml de DMSO. La mezcla de reacción se irradió durante 30 min a 120  $^\circ\text{C}$  en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se purificó por medio de HPLC preparativa (procedimiento 13). Se obtuvieron 86 mg (68 % d. t.) del producto.

EM-CL (procedimiento 6):  $R_t = 2,84$  min. (m/z = 569 (M+H)<sup>+</sup>)

- 25 RMN-<sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 8,49$  (s a, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,42-7,58 (m, 5H), 5,91 (d, 1H), 4,11-4,22 (m, 2H), 3,92-4,01 (m, 1H), 3,48-3,64 (m, 2H), 1,96-2,09 (m, 2H), 1,58-1,75 (m, 2H).

La separación de enantiómeros de 2-(3-[[6-amino-5-(trifluoroacetil)piridin-2-il]amino]piperidin-1-il)-6-(2-clorofenil)-4-(trifluorometil)piridin-3-carbonitrilo (ejemplo 20) se realizó en las siguientes condiciones:

una muestra del ejemplo 20 (75 mg) se disolvió en 2 ml de etanol y se cromatografió a través de una columna Daicel Chiralpak AS-H, 5  $\mu\text{m}$ , 250 mm x 20 mm (flujo: 15 ml/min; detección a 220 nm; volumen de inyección: 1000  $\mu\text{l}$ ; eluyente: iso-hexano:etanol (70:30), temperatura: 40  $^\circ\text{C}$ ). Se aislaron dos fracciones:

**Ejemplo Ent-A-20:** se aislaron 28 mg de producto en > 99 % de ee.

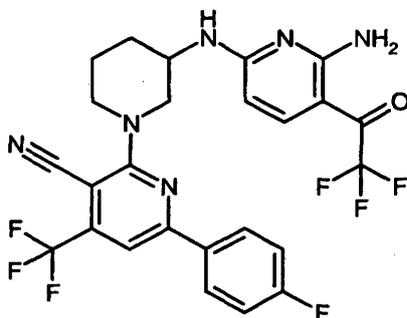
Tiempo de retención 4,23 min, valor de rotación esp.:  $[\alpha]_{589}^{20} = +318,4^\circ$  (c = 0,622 g/100 ml de etanol)

**Ejemplo Ent-B-20:** se aislaron 46 mg de producto en > 99 % de ee.

Tiempo de retención 6,34 min

**Ejemplo 21**

2-(3-[[6-Amino-5-(trifluoroacetil)piridin-2-il]amino]piperidin-1-il)-6-(4-fluorofenil)-4-(trifluorometil)piridin-3-carbonitrilo



5 De manera análoga a la preparación del ejemplo 20, a partir de 60 mg (0,2 mmol) de 2-cloro-6-(4-fluorofenil)-4-(trifluorometil)piridin-3-carbonitrilo y 70,4 mg (0,24 mmol) de clorhidrato de 1-[2-amino-6-(piperidin-3-ilamino)piridin-3-il]-2,2,2-trifluoroetana (ejemplo 13A) tras separación por medio de HPLC preparativa (procedimiento 13) se obtuvieron 92 mg (83 % d. t.) del producto como sólido.

EM-CL (procedimiento 8):  $R_t = 1,61$  min. ( $m/z = 553$  (M+H)<sup>+</sup>)

10 RMN-<sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 8,50$  (s a, 1H), 8,20-8,28 (m, 2H), 7,90 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,58 (s a, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,30 (qt, 2H), 5,90 (d, 1H), 4,17-4,28 (m, 1H), 4,07 (d, 1H), 3,88-3,97 (m, 1H), 3,75-3,83 (m, 1H), 3,59-3,68 (m, 1H), 1,97-2,09 (m, 2H), 1,62-1,77 (m, 2H).

La separación de enantiómeros de 2-(3-[[6-amino-5-(trifluoroacetil)piridin-2-il]amino]piperidin-1-il)-6-(4-fluorofenil)-4-(trifluorometil)piridin-3-carbonitrilo (ejemplo 21) se realizó en las siguientes condiciones:

15 una muestra del ejemplo 21 (84 mg) se disolvió en 20 ml de iso-hexano:etanol (4:1) y se cromatografió a través de una columna Daicel Chiralpak AS-H, 5  $\mu$ m, 250 mm x 20 mm (flujo: 20 ml/min; detección a 230 nm; volumen de inyección: 20000  $\mu$ l; eluyente: iso-hexano:etanol (80:20), temperatura: 24 °C). Se aislaron dos fracciones:

**Ejemplo Ent-A-21:** se aislaron 39 mg de producto en > 99 % de ee.

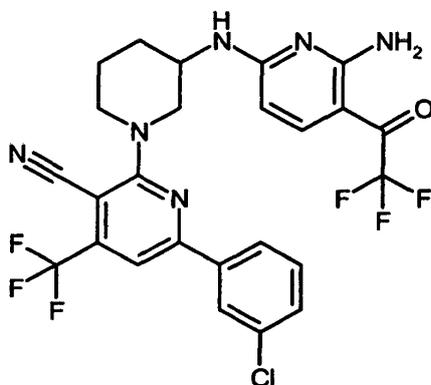
Tiempo de retención 4,52 min, valor de rotación esp.:  $[\alpha]_{589}^{20} = +327,6^\circ$  (c = 0,5905 g/100 ml de etanol)

**Ejemplo Ent-B-21:** Se aislaron 24 mg de producto en > 99 % de ee.

20 Tiempo de retención 6,62 min

**Ejemplo 22**

2-(3-[[6-Amino-5-(trifluoroacetil)piridin-2-il]amino]piperidin-1-il)-6-(3-clorofenil)-4-(trifluorometil)piridin-3-carbonitrilo



25 De manera análoga a la preparación del ejemplo 20, a partir de 60 mg (0,19 mmol) de 2-cloro-6-(3-clorofenil)-4-(trifluorometil)piridin-3-carbonitrilo y 66,8 mg (0,23 mmol) de clorhidrato de 1-[2-amino-6-(piperidin-3-ilamino)piridin-3-il]-2,2,2-trifluoroetana (ejemplo 13A) tras separación por medio de HPLC preparativa (procedimiento 13) se obtuvieron 96 mg (89 % d. t.) del producto como sólido.

EM-CL (procedimiento 8):  $R_t = 1,67$  min. ( $m/z = 569$  (M+H)<sup>+</sup>)

RMN-<sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 8,49 (s a, 1H), 8,23 (t, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,56 (s a, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,46 (m, 1H), 5,89 (d, 1H), 4,22 (m, 1H), 4,13 (d, 1H), 3,9-3,99 (m, 1H), 3,72 (dd, 1H), 3,58-3,67 (m, 1H), 2,0-2,12 (m, 2H), 1,61-1,78 (m, 2H).

5 La separación de enantiómeros de 2-(3-[[6-amino-5-(trifluoroacetil)piridin-2-il]amino]piperidin-1-il)-6-(3-clorofenil)-4-(trifluorometil)piridin-3-carbonitrilo (ejemplo 22) se realizó en las siguientes condiciones:

una muestra del ejemplo 22 (83 mg) se disolvió en 20 ml de iso-hexano:etanol (4:1) y se cromatografió a través de una columna Daicel Chiralpak AS-H, 5 μm, 250 mm x 20 mm (flujo: 20 ml/min; detección a 230 nm; volumen de inyección: 4500 μl; eluyente: iso-hexano:etanol (80:20), temperatura: 24 °C). Se aislaron dos fracciones:

**Ejemplo Ent-A-22:** se aislaron 26 mg de producto en > 99 % de ee.

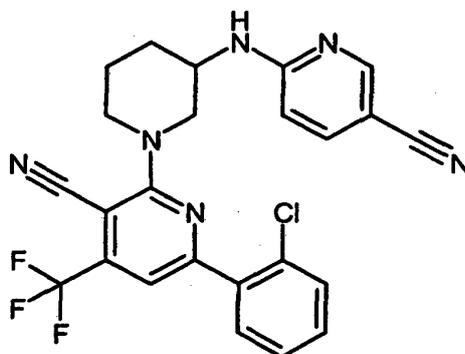
10 Tiempo de retención 4,54 min, valor de rotación esp.: [α]<sub>589</sub><sup>20</sup> = +328,2 ° (c = 0,4645 g/100 ml de etanol)

**Ejemplo Ent-B-22:** se aislaron 42 mg de producto en > 99 % de ee.

Tiempo de retención 7,15 min

### Ejemplo 23

6-(2-Clorofenil)-2-{3-[[5-cianopiridin-2-il]amino]piperidin-1-il}-4-(trifluorometil)piridin-3-carbonitrilo



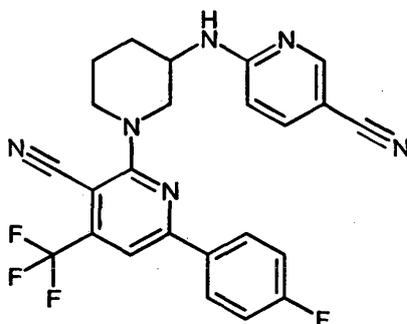
15 De manera análoga a la preparación del ejemplo 20, a partir de 60 mg (0,19 mmol) 2-cloro-6-(2-clorofenil)-4-(trifluorometil)piridin-3-carbonitrilo y 47 mg (0,19 mmol) de clorhidrato de 6-(piperidin-3-ilamino)piridin-3-carbonitrilo (ejemplo 10A) tras separación por medio de HPLC preparativa (procedimiento 13) se obtuvieron 61 mg (67 % d. t.) del producto como sólido.

20 EM-CL (procedimiento 8): R<sub>t</sub> = 1,53 min. (m/z = 483 (M+H)<sup>+</sup>)

RMN-<sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 8,31 (d, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,45-7,64 (m, 6H), 6,51 (d, 1H), 4,15 (d, 1H), 3,91-4,07 (m, 2H), 3,52-3,65 (m, 2H), 1,94-2,07 (m, 2H), 1,61-1,75 (m, 2H).

### Ejemplo 24

2-{3-[[5-Cianopiridin-2-il]amino]piperidin-1-il}-6-(4-fluorofenil)-4-(trifluorometil)piridin-3-carbonitrilo



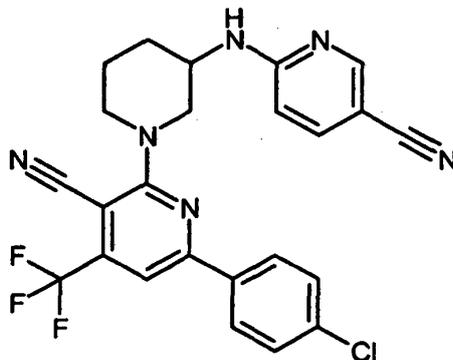
25 De manera análoga a la preparación del ejemplo 20, a partir de 60 mg (0,2 mmol) de 2-cloro-6-(4-fluorofenil)-4-(trifluorometil)piridin-3-carbonitrilo y 59,5 mg (0,24 mmol) de clorhidrato de 6-(piperidin-3-ilamino)piridin-3-carbonitrilo (ejemplo 10A) tras separación por medio de HPLC preparativa (procedimiento 13) se obtuvieron 61 mg (66 % d. t.) del producto como sólido.

EM-CL (procedimiento 8):  $R_t = 1,5$  min. ( $m/z = 467$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>)

RMN-<sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 8,38$  (d, 1H), 8,23-8,29 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,57-7,65 (m, 2H), 7,36 (ψt, 2H), 6,52 (d, 1H), 4,19 (dd, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,93-4,01 (m, 1H), 3,57-3,71 (m, 2H), 1,92-2,09 (m, 2H), 1,61-1,78 (m, 2H).

### Ejemplo 25

- 5 6-(4-Clorofenil)-2-{3-[(5-cianopiridin-2-il)amino]piperidin-1-il}-4-(trifluorometil)piridin-3-carbonitrilo



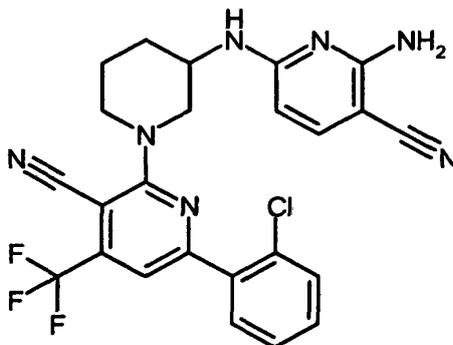
- 10 De manera análoga a la preparación del ejemplo 20, a partir de 60 mg (0,19 mmol) de 2-cloro-6-(4-clorofenil)-4-(trifluorometil)piridin-3-carbonitrilo y 56 mg (0,23 mmol) de clorhidrato de 6-(piperidin-3-ilamino)piridin-3-carbonitrilo (ejemplo 10A) tras separación por medio de HPLC preparativa (procedimiento 13) se obtuvieron 46 mg (50 % d. t.) del producto como sólido.

EM-CL (procedimiento 8):  $R_t = 1,57$  min. ( $m/z = 483$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>)

RMN-<sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 8,38$  (d, 1H), 8,21 (d, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,55-7,65 (m, 4H), 6,52 (d, 1H), 4,18 (d, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,92-4,01 (m, 1H), 3,59-3,72 (m, 2H), 1,96-2,09 (m, 2H), 1,63-1,76 (m, 2H).

### Ejemplo 26

- 15 2-{3-[(6-Amino-5-cianopiridin-2-il)amino]piperidin-1-il}-6-(2-clorofenil)-4-(trifluorometil)piridin-3-carbonitrilo



- 20 De manera análoga a la preparación del ejemplo 20, a partir de 60 mg (0,19 mmol) de 2-cloro-6-(2-clorofenil)-4-(trifluorometil)piridin-3-carbonitrilo y 49,5 mg (0,19 mmol) de clorhidrato de 2-amino-6-(piperidin-3-ilamino)piridin-3-carbonitrilo (ejemplo 11A) tras separación por medio de HPLC preparativa (procedimiento 13) se obtuvieron 94 mg (99 % d. t.) del producto como sólido.

EM-CL (procedimiento 3):  $R_t = 2,87$  min. ( $m/z = 498$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>)

RMN-<sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 7,69$  (dd, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,45-7,52 (m, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,10 (s a, 1H), 6,21 (s, 2H), 5,75-5,8 (m, 1H), 4,24 (d, 1H), 3,91-4,10 (m, 2H), 3,33-3,45 (m, 2H), 1,9-2,05 (m, 2H), 1,5-1,73 (m, 2H).

- 25 La separación de enantiómeros de 2-{3-[(6-amino-5-cianopiridin-2-il)amino]piperidin-1-il}-6-(2-clorofenil)-4-(trifluorometil)piridin-3-carbonitrilo (ejemplo 26) se realizó en las siguientes condiciones:

una muestra del ejemplo 26 (83 mg) se disolvió en 20 ml de iso-hexano:etanol (3:2) y se cromatografió a través de una columna Daicel Chiralpak AS-H, 5  $\mu$ m, 250 mm x 20 mm (flujo: 20 ml/min; detección a 230 nm; volumen de inyección: 4500  $\mu$ l; eluyente: iso-hexano:etanol (70:30), temperatura: 24 °C). Se aislaron dos fracciones:

**Ejemplo Ent-A-26:** se aislaron 26 mg de producto en > 99 % de ee.

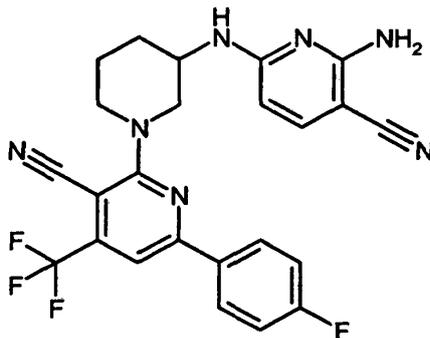
Tiempo de retención 7,97 min, valor de rotación esp.:  $[\alpha]_{589}^{20} = +208^\circ$  (c = 0,230 g/100 ml de etanol)

**Ejemplo Ent-B-26:** se aislaron 26 mg de producto en > 99 % de ee.

Tiempo de retención 13,57 min

## 5 Ejemplo 27

2-{3-[(6-amino-5-cianopiridin-2-il)amino]piperidin-1-il}-6-(4-fluorofenil)-4-(trifluorometil)-piridin-3-carbonitrilo



De manera análoga a la preparación del ejemplo 20, a partir de 60 mg (0,2 mmol) de 2-cloro-6-(4-fluorofenil)-4-(trifluorometil)piridin-3-carbonitrilo y 62,6 mg (0,24 mmol) de clorhidrato de 2-amino-6-(piperidin-3-ilamino)piridin-3-carbonitrilo (ejemplo 11A) tras separación por medio de HPLC preparativa (procedimiento 13) se obtuvieron 90 mg (94 % d. t.) del producto como sólido.

EM-CL (procedimiento 3):  $R_t = 2,83$  min. ( $m/z = 482$  (M+H)<sup>+</sup>)

RMN-<sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 8,21-8,28$  (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,35 (qt, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,25 (s a, 2H), 5,77 (d, 2H), 4,19 (d, 1H), 3,98-4,1 (d, 2H), 3,42-3,58 (m, 2H), 1,92-2,07 (m, 2H), 1,56-1,78 (m, 2H).

## 15 B) Evaluación de la actividad fisiológica

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

### Ensayo *in vitro*

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

Las sustancias activas se disuelven en dimetilsulfóxido DMSO (empresa Sigma, número de catálogo D8418) en una concentración de 10 mM. Se añaden sustancias activas en las series de concentración de 10  $\mu$ M, 1  $\mu$ M, 0,1  $\mu$ M, 0,01  $\mu$ M, 0,001  $\mu$ M, 0,0001  $\mu$ M, 0,00001  $\mu$ M, 0,000001  $\mu$ M a las preparaciones de la reacción bioquímica. Como control en lugar de sustancia se añade dimetilsulfóxido en una concentración final del 0,1 %.

5 La reacción se incuba durante 2 horas a 30 °C y a continuación se mide la fluorescencia producida en un aparato Tecan Safire-XFLUOR4, versión V4.50 (número de serie 12901300283) con las especificaciones: modo de medición- fluorescencia, medido desde abajo, longitud de onda de extinción 340 nm, longitud de onda de emisión 465 nm, anchura de hendidura de extinción 5 nm, anchura de hendidura de emisión 5 nm, modo de amplificador 120, retraso 0 µs, cantidad de destellos luminosos por medición 3 y un tiempo de integración de 40 µs.

La actividad de la GSK3β se determina en unidades de fluorescencia, igualándose los valores de cinasa no inhibida al 100 % y cinasa completamente inhibida al 0 %. La actividad de las sustancias activas se calcula con respecto a estos 0 % y 100 %.

La tabla A muestra valores de CI<sub>50</sub> que se determinaron en el ensayo descrito anteriormente:

10

**Tabla A**

N.º de ejemplo	CI <sub>50</sub> [nM]
Ent-B-2	5,04
6	26
7	12
Ent-B-12	6,3

Ensayos de proliferación de CD34+ para someter a ensayo inhibidores de GSK3β

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

20 Para esto se diluye sangre de cordón umbilical 1:4 con solución salina tamponada con fosfato. Se cargan recipientes de centrifugación de 50 mililitros con 17 mililitros de Ficoll (densidad 1,077, Ficoll Paque Plus; Pharmacia, número de catálogo 17-1440-02). Sobre esto se aplican como recubrimiento 30 mililitros de la sangre de cordón umbilical diluida 1:4 y a continuación se centrifuga durante 30 minutos a 400 x g a temperatura ambiente. A este respecto están desconectados los frenos de la centrífuga. Las células mononucleares se acumulan debido a la centrifugación en la interfase. Esta se retira con ayuda de una pipeta de 30 mililitros y se traspara a un nuevo recipiente de centrifugación de 50 mililitros y a continuación se rellena el volumen con la solución salina tamponada con fosfato hasta 30 ml. Estas células se centrifugan durante 10 minutos a temperatura ambiente con freno conectado a 300 x g. Se desecha el sobrenadante y el sedimento celular producido se resuspende en 30 mililitros de solución salina tamponada con fosfato. Estas células se centrifugan de nuevo durante 15 minutos a 20 °C con 200 x g y freno conectado.

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

45 El número de células positivas a CD34 se determina recontando las células usando una cámara de Neubauer. La determinación de la pureza de las células se realiza según protocolos convencionales mediante el uso del procedimiento de clasificación de células activadas por fluorescencia (Becton Dickinson, BD FACS™ Sample Prep Assistant SPAII Upgrade Kit, número de catálogo 337642).

Para la determinación de la influencia de una modulación de la actividad de GSK3 se incuban células positivas a CD34 a lo largo de 7 días en una placa de microtitulación de 96 pocillos a 37 °C y al 5 % de dióxido de carbono y a

continuación se determinan las tasas de proliferación mediante los números de células.

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

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

#### 15 Ensayo *in-vivo*

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

#### 20 Ensayo de inhibición de CYP

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

35 Realización:

La incubación de fenacetina, amodiaquina, diclofenaco, dextrometorfano o midazolam con microsomas hepáticos humanos en presencia de, respectivamente, seis concentraciones distintas de un compuesto de ensayo (como inhibidor potencial) se realiza en una estación de trabajo (Tecan, Genesis, Crailsheim, Alemania). Las mezclas de incubación convencionales contienen NADP 1,3 mM,  $MgCl_2 \times 6 H_2O$  3,3 mM, glucosa-6-fosfato 3,3 mM, glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (0,4 U/ml) y tampón fosfato 100 mM (pH 7,4) en un volumen total de 200 µl. Los compuestos de ensayo se disuelven preferentemente en acetonitrilo. Las placas de 96 pocillos se incuban durante un tiempo definido a 37 °C con microsomas hepáticos humanos agrupados. Las reacciones se detienen mediante adición de 100 µl de acetonitrilo en el que se encuentra un patrón interno adecuado. Se separan las proteínas precipitadas mediante centrifugación, los sobrenadantes se combinan y se analizan mediante EM/EM-CL.

#### 45 Determinación de la solubilidad

Reactivos necesarios:

- tampón PBS pH 6,5: introducir mediante pesada 61,86 g de cloruro de sodio p. a. (por ejemplo, empresa Merck, n.º de artículo 1.06404.1000), 39,54 g de dihidrogenofosfato de sodio p. a. (por ejemplo, empresa Merck, n.º de artículo 1.06346.1000) y 83,35 g de solución de hidróxido de sodio 1 N (por ejemplo, empresa Bernd Kraft GmbH, n.º de artículo 01030.4000) en un matraz de medición de 1 litro, rellenar con agua y agitar durante aproximadamente 1 hora. De esta solución, añadir 500 ml en un matraz de medición de 5 litros y rellenar con agua. Ajustar con solución de hidróxido de sodio 1 N a pH 6,5.
- dimetilsulfóxido (por ejemplo, empresa Baker, n.º de artículo 7175.2500)
- agua destilada

## ES 2 550 018 T3

- acetonitrilo Chromasolv (por ejemplo, Riedel-de Haen, n.º de artículo 34851)
- ácido fórmico al 50 % p.a. (por ejemplo, Fluka, Nº de artículo 09676)

### Preparación de la solución de partida:

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

### Preparación de las soluciones de calibración:

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

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

*Solución de calibración 5 (600 ng/ml):* 30  $\mu$ l de la solución madre se mezclan con 270  $\mu$ l de mezcla de disolventes y se homogeneizan.

- 20 *Solución de calibración 4 (60 ng/ml):* 30  $\mu$ l de la solución de calibración 5 se mezclan con 270  $\mu$ l de mezcla de disolventes y se homogeneizan.

*Solución de calibración 3 (12 ng/ml):* 100  $\mu$ l de la solución de calibración 4 se mezclan con 400  $\mu$ l de mezcla de disolventes y se homogeneizan.

*Solución de calibración 2 (1,2 ng/ml):* 30  $\mu$ l de la solución de calibración 3 se mezclan con 270  $\mu$ l de mezcla de disolventes y se homogeneizan.

- 25 *Solución de calibración 1 (0,6 ng/ml):* 150  $\mu$ l de la solución de calibración 2 se mezclan con 150  $\mu$ l de mezcla de disolventes y se homogeneizan.

### Preparación de las soluciones de muestra:

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

- 30 10,1  $\mu$ l de la solución madre se mezclan con 1000  $\mu$ l de tampón PBS pH 6,5.

### Realización:

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

- 35 Las soluciones de muestra así preparadas se agitan durante 24 horas a 1400 rpm por medio de un agitador que pueden calentarse (por ejemplo, empresa Eppendorf Thermomixer confort, n.º de artículo 5355 000.011) a 20 °C. De estas soluciones se toman respectivamente 180  $\mu$ l y se traspasan a tubos de centrifuga de polialómero Beckman (n.º de artículo 343621). Estas soluciones se centrifugan durante 1 hora con aproximadamente 223.000 x g (por ejemplo, empresa Beckman Optima L-90K Ultracentrifuge con rotor de tipo 42.2 Ti a 42.000 rpm). De cada solución de muestra se toman 100  $\mu$ l del sobrenadante y se diluyen 1:10 y 1:1000 con tampón PBS 6,5.

- 40 Analítica:

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

- 45

### Procedimiento de HPLC/EM-EM

HPLC: Agilent 1100, bomba cuat. (G1311A), automuestreador CTC HTS PAL, desgasificador (G1322A) y termostato de columna (G1316A); columna: Oasis HLB 20 mm x 2,1 mm, 25  $\mu$ ; temperatura: 40 °C; eluyente A: agua + 0,5 ml

de ácido fórmico/l; eluyente B: acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico/l; caudal: 2,5 ml/min; tiempo de detención 1,5 min, gradiente: 0 min 95 % de A, 5 % de B; incremento: 0-0,5 min 5 % de A, 95 % de B; 0,5-0,84 min 5 % de A, 95 % de B; incremento: 0,84-0,85 min 95 % de A, 5 % de B; 0,85-1,5 min 95 % de A, 5 % de B.

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

Los parámetros del aparato se optimizan automáticamente para cada sustancia de ensayo mediante inyección de la solución madre descrita anteriormente (segunda dilución 1:100) por medio del software MassLynx/QuanOptimize.

### C. Ejemplos de realización para composiciones farmacéuticas

10 Las sustancias de acuerdo con la invención pueden convertirse de la siguiente manera en preparaciones farmacéuticas:

#### **Comprimido:**

##### Composición:

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

15 Peso del comprimido 212 mg. Diámetro 8 mm, radio de convexidad 12 mm.

##### Preparación:

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

#### **Suspensión oral:**

##### Composición:

1000 mg del compuesto del ejemplo 1, 1000 mg de etanol (96 %), 400 mg de Rhodigel (goma xantana) (empresa FMC, EE.UU.) y 99 g de agua.

Una dosis individual de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención corresponde a 10 ml de suspensión oral.

##### Preparación:

Se suspende el Rhodigel en etanol, se añade el compuesto del ejemplo 1 a la suspensión. Con agitación se realiza la adición de agua. Se agita durante aproximadamente 6 h hasta que termina el hinchamiento de Rhodigel.

#### **Solución administrable por vía intravenosa:**

##### Composición:

30 1 mg del compuesto del ejemplo 1, 15 g de polietilenglicol 400 y 250 g de agua para fines de inyección.

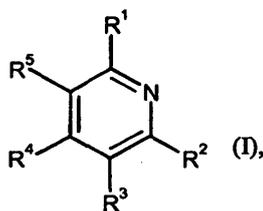
##### Preparación:

El compuesto del ejemplo 1 se disuelve junto con polietilenglicol 400 en el agua con agitación. La solución se esteriliza por filtración (diámetro de poro 0,22 µm) y se carga en condiciones asépticas en recipientes para infusión esterilizados térmicamente. Estos se cierran con tapones de infusión y cápsulas.

35

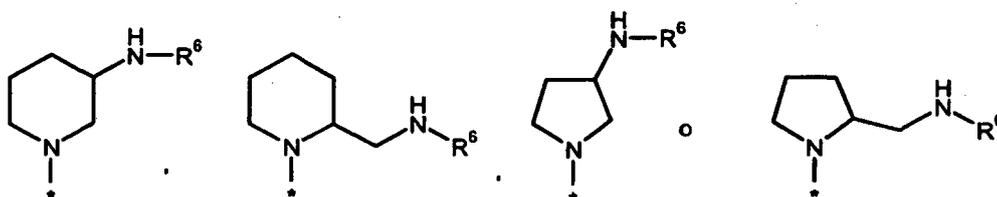
## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula



en la que

5  $R^1$  representa un grupo de fórmula,



en las que

\* significa el sitio de unión al heterociclo,

10  $R^6$  representa pirid-2-ilo, pirimid-2-ilo, 2-aminopirimid-4-ilo, 2-ciclopropilaminopirimid-4-ilo, 2-metilaminopirimid-4-ilo, 2-etilaminopirimid-4-ilo, 1,3-tiazol-2-ilo, 1,3-tiazol-4-ilo o 1,2-pirazol-5-ilo, estando sustituidos pirid-2-ilo, pirimid-2-ilo, 1,3-tiazol-2-ilo y 1,3-tiazol-4-ilo con 1 a 2 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo que está constituido por halógeno, ciano, nitro, amino, trifluorometilo, trifluorometoxilo, aminocarbonilo, trifluorometilcarbonilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)aminocarbonilo y cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo,

15 en donde alquilo, alquilamino, alquilcarbonilo, alquilaminocarbonilo y cicloalquilcarbonilo pueden estar sustituidos con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo que está constituido por halógeno, ciano, hidroxilo, amino, trifluorometilo y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>,

y

20 pudiendo estar sustituidos 2-aminopirimid-4-ilo, 2-ciclopropilaminopirimid-4-ilo, 2-metilamino-pirimid-4-ilo, 2-etilaminopirimid-4-ilo y 1,2-pirazol-5-ilo con 1 a 2 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo que está constituido por halógeno, ciano, nitro, amino, trifluorometilo, trifluorometoxilo, aminocarbonilo, trifluorometilcarbonilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)aminocarbonilo y cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo,

25  $R^2$  representa fenilo,

pudiendo estar sustituido fenilo con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo que está constituido por hidroxilo, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxilo, aminocarbonilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)metilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)aminometilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)aminocarbonilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonilamino, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)sulfonilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)sulfonilamino, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)aminosulfonilo, fenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, pirrolidinilmetilo, piperidinilmetilo, morfolinilmetilo y piperazinilmetilo,

30 en donde fenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, pirrolidinilmetilo, piperidinilmetilo, morfolinilmetilo y piperazinilmetilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo que está constituido por halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxilo y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

35  $R^3$  representa hidrógeno, halógeno, ciano, trifluorometilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o ciclopropilo, o bien

$R^4$  representa hidrógeno, halógeno, ciano, trifluorometilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o ciclopropilo

y

40  $R^5$  representa halógeno, ciano, trifluorometilo, hidroxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)aminocarbonilo o heterociclicarbonilo de 5 o 6 miembros,

pudiendo estar sustituido heterociclicarbonilo con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo que está constituido por oxo, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonilo y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)aminocarbonilo,

45 y

pudiendo estar sustituido alquilaminocarbonilo con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo que está constituido por hidroxilo, amino, hidroxycarbonilo, aminocarbonilo, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y

heterociclilo de 5 o 6 miembros,

en donde heterociclilo puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo que está constituido por oxo, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonilo y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)aminocarbonilo,

o

R<sup>4</sup> representa halógeno, ciano, trifluorometilo, hidroxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)aminocarbonilo o heterocicliilcarbonilo de 5 o 6 miembros,

pudiendo estar sustituido heterocicliilcarbonilo con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo que está constituido por oxo, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonilo y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)aminocarbonilo,

y

pudiendo estar sustituido alquilaminocarbonilo con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo que está constituido por hidroxilo, amino, hidroxycarbonilo, aminocarbonilo, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y heterociclilo de 5 o 6 miembros,

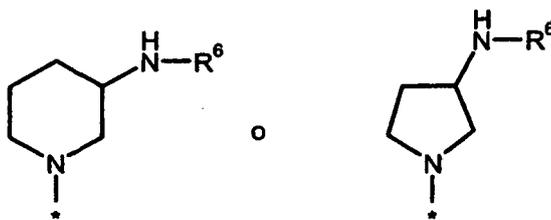
en donde heterociclilo puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo que está constituido por oxo, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonilo y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)aminocarbonilo,

y

R<sup>5</sup> representa hidrógeno, halógeno, ciano, trifluorometilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o ciclopropilo, o una de sus sales, de sus solvatos o de los solvatos de sus sales.

## 2. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque

R<sup>1</sup> representa un grupo de fórmula



en las que

\* significa el sitio de unión al heterociclo,

R<sup>6</sup> representa pirid-2-ilo, pirimid-2-ilo, 2-aminopirimid-4-ilo, 2-ciclopropilaminopirimid-4-ilo, 2-metilaminopirimid-4-ilo, 2-etilaminopirimid-4-ilo, 1,3-tiazol-2-ilo, 1,3-tiazol-4-ilo o 1,2-pirazol-5-ilo,

estando sustituidos pirid-2-ilo, pirimid-2-ilo, 1,3-tiazol-2-ilo y 1,3-tiazol-4-ilo con 1 a 2 sustituyentes,

seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo que está constituido por halógeno, ciano, nitro, amino, trifluorometilo, trifluorometoxilo, aminocarbonilo, trifluorometilcarbonilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)aminocarbonilo y cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo,

en donde alquilo, alquilamino, alquilcarbonilo, alquilaminocarbonilo y cicloalquilcarbonilo pueden estar sustituidos con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo que está constituido por halógeno, ciano, hidroxilo, amino, trifluorometilo y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>,

y

pudiendo estar sustituidos 2-aminopirimid-4-ilo, 2-ciclopropilaminopirimid-4-ilo, 2-metilamino-pirimid-4-ilo, 2-etilaminopirimid-4-ilo y 1,2-pirazol-5-ilo con 1 a 2 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo que está constituido por halógeno, ciano, nitro, amino, trifluorometilo, trifluorometoxilo, aminocarbonilo, trifluorometilcarbonilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)aminocarbonilo y cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo,

R<sup>2</sup> representa fenilo,

pudiendo estar sustituido fenilo con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo que está constituido por cloro, flúor, trifluorometilo, trifluorometoxilo, metilo y metoxilo,

R<sup>3</sup> representa hidrógeno,

o bien

R<sup>4</sup> representa hidrógeno

y

R<sup>5</sup> representa halógeno, ciano, trifluorometilo, hidroxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)aminocarbonilo o heterocicliilcarbonilo de 5 o 6 miembros,

pudiendo estar sustituido heterocicliilcarbonilo con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo que está constituido por oxo, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonilo y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)aminocarbonilo,

y

pudiendo estar sustituido alquilaminocarbonilo con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo

que está constituido por hidroxilo, amino, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y heterociclilo de 5 o 6 miembros,

en donde heterociclilo puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo que está constituido por oxo, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonilo y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)aminocarbonilo,

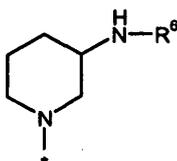
R<sup>4</sup> representa trifluorometilo

y  
R<sup>5</sup> representa ciano,

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

3. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado porque**

R<sup>1</sup> representa un grupo de fórmula



en la que

\* significa el sitio de unión al heterociclo,

R<sup>6</sup> representa pirid-2-ilo o 1,3-tiazol-2-ilo,

estando sustituidos pirid-2-ilo y 1,3-tiazol-2-ilo con 1 a 2 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo que está constituido por ciano, nitro, amino, trifluorometilcarbonilo, etilcarbonilo y metilcarbonilo,

R<sup>2</sup> representa fenilo,

estando sustituido fenilo con 1 a 2 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo que está constituido por cloro, flúor, trifluorometilo, trifluorometoxilo, metilo y metoxilo,

R<sup>3</sup> representa hidrógeno,

o bien

R<sup>4</sup> representa hidrógeno

y

R<sup>5</sup> representa ciano, trifluorometilo, hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)aminocarbonilo, piperazinilcarbonilo, piperidinilcarbonilo o morfolinilcarbonilo,

pudiendo estar sustituidos piperazinilcarbonilo, piperidinilcarbonilo y morfolinilcarbonilo con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo que está constituido por oxo, halógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

y

pudiendo estar sustituido alquilaminocarbonilo con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo que está constituido por piperazinilo, piperidinilo y morfolinilo,

en donde piperazinilo, piperidinilo y morfolinilo pueden estar sustituidos con 1 a 2 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo que está constituido por oxo, halógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

o

R<sup>4</sup> representa trifluorometilo

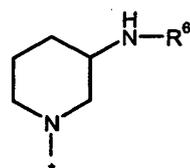
y

R<sup>5</sup> representa ciano,

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

4. Compuesto según una de las reivindicaciones 1, 2 o 3, **caracterizado porque**

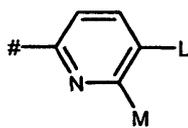
R<sup>1</sup> representa un grupo de fórmula



en la que

\* significa el sitio de unión al heterociclo,

R<sup>6</sup> representa un grupo de fórmula



en la que

# significa el sitio de unión a NH,  
o bien

L representa ciano,

y

M representa hidrógeno

o

L representa ciano, nitro o trifluorometilcarbonilo

y

M representa amino,

R<sup>2</sup> representa fenilo,

estando sustituido fenilo con 1 a 2 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo que está constituido por cloro, flúor y metoxilo,

R<sup>3</sup> representa hidrógeno,

o bien

R<sup>4</sup> representa hidrógeno

y

R<sup>5</sup> representa ciano, hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, piperazinilcarbonilo o piperidinilcarbonilo,

estando sustituidos piperazinilcarbonilo y piperidinilcarbonilo con 1 a 2 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo que está constituido por halógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

y

estando sustituidos metilaminocarbonilo y dimetilaminocarbonilo con un sustituyente piperidino,

en donde piperidino está sustituido con 1 a 2 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo que está constituido por halógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

o

R<sup>4</sup> representa trifluorometilo

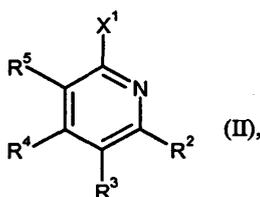
y

R<sup>5</sup> representa ciano,

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

5. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales, de sus solvatos o de los solvatos de sus sales según la reivindicación 1, **caracterizado porque** o bien

[A] un compuesto de fórmula



en la que

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> tienen el significado indicado en la reivindicación 1, y

X<sup>1</sup> representa halógeno, preferentemente cloro o flúor,

se hace reaccionar con un compuesto de fórmula

R<sup>1</sup>-H

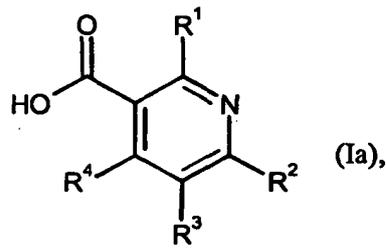
(III),

en la que

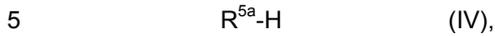
R<sup>1</sup> tiene el significado indicado en la reivindicación 1,

o

[B] un compuesto de fórmula



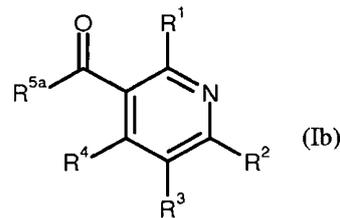
en la que  
 $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  tienen el significado indicado en la reivindicación 1,  
 se hace reaccionar con un compuesto de fórmula



en la que  
 $R^{5a}$  representa alcoxilo  $C_1-C_4$ , alquilamino  $C_1-C_4$  o heterociclilo de 5 o 6 miembros,  
 pudiendo estar sustituido heterociclilo con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes  
 independientemente entre sí del grupo que está constituido por oxo, halógeno, alquilo  $C_1-C_4$ , alcoxilo  $C_1-C_4$ ,  
 alquilamino  $C_1-C_4$ , alquil( $C_1-C_4$ )carbonilo, alcoxi( $C_1-C_4$ )carbonilo y alquil( $C_1-C_4$ )aminocarbonilo,  
 10 y

pudiendo estar sustituido alquilamino con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo que está  
 constituido por hidroxilo, amino, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, alcoxilo  $C_1-C_4$ , alquilamino  $C_1-C_4$  y heterociclilo  
 de 5 o 6 miembros,

15 en donde heterociclilo puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes  
 independientemente entre sí del grupo que está constituido por oxo, halógeno, alquilo  $C_1-C_4$ , alcoxilo  $C_1-C_4$ ,  
 alquilamino  $C_1-C_4$ , alquil( $C_1-C_4$ )carbonilo, alcoxi( $C_1-C_4$ )carbonilo y alquil( $C_1-C_4$ )aminocarbonilo,  
 para dar un compuesto de fórmula



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

7. Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 4 para la preparación de un fármaco para el  
 tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades.

8. Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 4 para la preparación de un fármaco para el  
 tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades hematológicas.

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

10. Fármaco según la reivindicación 9 para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades hematológicas.