

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 579 981**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.02.2013 E 13704368 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.04.2016 EP 2822948**

54 Título: **Derivados de triazolopirazina**

30 Prioridad:

07.03.2012 EP 12001568

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

18.08.2016

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

**SCHIEMANN, KAI;
DEUTSCH, CARL;
HOELZEMANN, GUENTER;
KUHN, DANIEL;
WEGENER, ANSGAR;
SWINNEN, DOMINIQUE y
COMAS, HORACIO**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 579 981 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

Derivados de triazolpirazina

Antecedentes de la invención

5 La invención tenía el objeto de hallar compuestos novedosos que tuviesen propiedades valiosas, en particular las que pudieran usarse para la preparación de medicamentos.

La presente invención se refiere a compuestos y al uso de compuestos en los que la inhibición, regulación y/o modulación de la transducción de señales por proteína cinasas, en particular cinasas inmunomoduladoras o de respuesta al estrés, además de a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, y al uso de los compuestos para el tratamiento de enfermedades inducidas por cinasas.

10 Puesto que las proteínas cinasas regulan casi todos los procesos celulares, incluyendo el metabolismo, la proliferación celular, la diferenciación celular y la supervivencia celular, son dianas atractivas para la intervención terapéutica para diversos estados patológicos. Por ejemplo, el control del ciclo celular, la modulación inmunitaria, la respuesta al estrés y la angiogénesis, en los que las proteína cinasas desempeñan un papel fundamental, son procesos celulares asociados con numerosos estados patológicos tales como, pero sin limitarse a, cáncer, 15 enfermedades inflamatorias, enfermedades neurodegenerativas, infecciones crónicas, angiogénesis anómala y enfermedades relacionadas con la misma, aterosclerosis, degeneración macular, diabetes, obesidad y dolor.

Los compuestos de fórmula I inhiben la eIF2 cinasa de respuesta al estrés EIF2AK4 denominada enzima de control general no desreprimible 2 (GCN2).

20 Muchas estrategias de tratamiento de cáncer de tumores sólidos se centran en la extirpación quirúrgica de la masa tumoral lo más rápido posible y la posterior erradicación de cualquier célula tumoral residual mediante radioterapia y quimioterapia con agentes citotóxicos o inhibidores que seleccionan como diana más específicamente rutas de células cancerígenas. Sin embargo, el éxito de un enfoque de este tipo es limitado y a menudo no persiste. Esto puede deberse principalmente a la estrecha ventana terapéutica de tales agentes citotóxicos (especificidad y efectos secundarios) y a la capacidad de las células cancerígenas para adaptarse a la presión selectiva aplicada por 25 agentes citotóxicos y otros agentes inhibidores. La supervivencia de un pequeño número de células (madre) tumorales que adquirieron resistencia al tratamiento inicial puede ser suficiente para iniciar el crecimiento de nuevo de un tumor. Estas recidivas son en la mayoría de los casos más difíciles de tratar en comparación con las de los tumores iniciales. Como consecuencia, la selección como diana más satisfactoria de las células tumorales puede requerir la selección como diana de múltiples mecanismos de supervivencia y escape de las células tumorales en paralelo (Muller & Prendergast 2007). 30

El desarrollo de tumores malignos va acompañado por una alteración principal de la fisiología celular. Durante este proceso, las células cancerígenas adquieren varias cualidades que constituyen la base para la inmortalización o la insensibilidad a las señales inhibitorias del crecimiento. Además, las células tumorales también modifican la interacción con el microentorno y más allá. Esta última área incluye las estrategias de las células tumorales para escapar de la vigilancia inmunológica (Muller & Prendergast 2007). La vigilancia inmunológica limita el crecimiento de tumores malignos pero también proporciona una presión selectiva que desencadena la evolución de mecanismos para eludir la respuesta inmunitaria tal como revisó [Dunn *et al.* 2004]. Esencialmente se ha observado con frecuencia que la ablación de la inmunidad de células T es suficiente para aumentar la incidencia tumoral [Shankaran *et al.* 2001] y se cree que el escape inmunitario afecta al letargo tumoral frente a la progresión, 35 promoviendo la invasión y la metástasis y afecta negativamente a la respuesta terapéutica.

Varios estudios mecanísticos descubrieron que el escape inmunitario tiene una interfaz importante con alteraciones metabólicas dentro del microentorno tumoral. En este caso, los importantes papeles en la mediación de la tolerancia inmunitaria a antígenos se han asociado al catabolismo de los aminoácidos esenciales triptófano y arginina, llevado a cabo por las enzimas indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO) y arginasa I (ARG), respectivamente (Bronte y Zanovello, 45 2005; Muller *et al.*, 2005b; Muller y Prendergast, 2007; Munn y Mellor, 2007; Popovic *et al.*, 2007).

IDO es una oxidoreductasa de cadena sencilla que cataliza la degradación de triptófano para dar quinurenina. IDO no es responsable de catabolizar el triptófano de la dieta en exceso, sino de modular el nivel de triptófano en un entorno local. Las elevaciones en el catabolismo del triptófano en pacientes con cáncer se manifiestan en la concentración sérica significativamente alterada de triptófano o sus catabolitos y esto se correlacionó con IDO que comúnmente está elevado en tumores y ganglios linfáticos de drenaje. Según varias publicaciones, la sobreexpresión de IDO está asociada con mal pronóstico en cáncer [Okamoto *et al.* 2005; Brandacher *et al.*, 2006]. Las células T parecen ser preferentemente sensibles a la activación de IDO, de manera que cuando se agota el triptófano, no pueden dividirse y como resultado no pueden activarse por un antígeno presentado a las mismas. Munn y Mellor y sus colegas, revelaron que IDO modula la inmunidad suprimiendo la activación de células T y 50

creando tolerancia periférica a antígenos tumorales (Mellor y Munn, 2004). Estos mecanismos engloban la subversión de las células inmunitarias reclutadas por las células tumorales a su microentorno inmediato o a los ganglios linfáticos que drenan el tumor. En este caso, los antígenos tumorales que se eliminaron por las células presentadoras de antígenos tienen presentación cruzada al sistema inmunitario adaptativo. Además de ser directamente toleragénicas, las DC tienen capacidad para expandir células T reguladoras (Treg) [Moser 2003].

Además del catabolismo del triptófano, la conversión de arginina está aumentada en un microentorno condicionado por tumor y numerosos informes indican un papel de la activación de arginasas durante el crecimiento y el desarrollo tumoral. En células mieloides infiltrantes de tumor, la arginina se convierte por la arginasa I (ARG1), la arginasa II (ARG2) en urea y ornitina y se oxida por la forma inducible de la óxido nítrico sintasa (NOS2) para dar citrulina y óxido nítrico (NO).

Se observa frecuentemente actividad de ARG aumentada en pacientes con cáncer de colon, mama, pulmón y próstata [Cederbaum 2004] que se correlaciona con la sobreexpresión de ARG y NOS encontrada en cánceres de próstata [Keskinige *et al.* 2001, Aaltoma *et al.* 2001, Wang *et al.* 2003]. Se mostró que la actividad de ARG en macrófagos infiltrantes afecta a las respuestas de células T específicas de antígeno y a la expresión del receptor de CD3. Además, la actividad acumulativa de ARG y NOS en células mieloides asociadas con tumor puede generar señales inhibitoras para linfocitos T específicos de antígeno, lo que conduce finalmente a apoptosis [Bronte 2003 a; 2003b].

Tanto el mecanismo relacionado conIDO como el relacionado con ARG confluyen en el punto de detectar la concentración reducida de la concentración de aminoácido respectivo. Durante la privación de aminoácidos, la eIF2 cinasa EIF2AK4 denominada enzima de control general no desreprimible 2 (GCN2) está interaccionando con el ARNt desacilado que se acumula intracelularmente. Como consecuencia, se supone que la GCN2 cambia desde una conformación auto-inhibida a una conformación activa y además se activa mediante autofosforilación. Entonces, el único sustrato conocido, la proteína eIF2a, se fosforila y como consecuencia se inhibe el complejo para la iniciación de la traducción [Harding *et al.* 2000]. Esto disminuye la iniciación de la traducción dependiente de Cap general y por ello, la producción de proteínas correspondiente. Por otra parte, esto induce la expresión específica de genes diana relacionados con el estrés principalmente mediante la iniciación independiente de cap a través del factor de transcripción activador 4 (ATF4). Mediante la expresión de las proteínas de respuesta al estrés respectivas, por ejemplo enzimas en el metabolismo de aminoácidos, la célula intenta compensar el estrés celular particular [Wek *et al.* 2006]. Si el estrés persiste, la misma ruta cambiará a promover la muerte celular a través de la transcripción del factor de transcripción proapoptótico, proteína homóloga de proteína de unión a CCAAT/potenciador (CHOP) [Oyadomari 2004]. Se mostró que el agotamiento de triptófano desencadena una ruta de señalización de estrés dependiente de GCN2 en células T alterando la fosforilación de eIF2a y la iniciación de la traducción conduciendo a una detención del crecimiento celular (Munn *et al.* 2005). Sharma, *et al.* [2007] publicaron sobre la activación dependiente de GCN2 e inducida porIDO directa de Treg maduras. De manera similar, Fallarino *et al.* [2006] encontraron una conversión dependiente de GCN2 de células CD4+ CD25- en Treg CD25+FoxP3+ que producen IL-10 y TGF. Rodríguez *et al.* [2007] identificaron que la activación de la ruta de GCN2 a través de la reducción de triptófano o arginina en combinación con la señalización de TCR conduce a regulación por disminución de la cadena de CD3ξ, detención del ciclo celular y anergia.

De manera importante, la ruta de GCN2 no sólo es importante para el escape inmunitario tumoral sino que también desempeña un papel activo en la modulación de la supervivencia tumoral directamente. Ye *et al.* [2010] encontraron que el factor de transcripción ATF4 mencionado anteriormente se sobreexpresa en tumores sólidos humanos, lo que sugiere una función importante en la progresión tumoral. La privación de aminoácidos y glucosa son situaciones de estrés típicas encontradas en tumores sólidos y activaban la ruta de GCN2 para regular por incremento los genes diana de ATF4 implicados en la síntesis y el transporte de aminoácidos. Se observaron activación/sobreexpresión de GCN2 y fosfo-eIF2a aumentada en tumores de seres humanos y ratones en comparación con tejidos normales y la anulación de la expresión de ATF4 o GCN2 inhibió significativamente el crecimiento tumoral *in vivo*. Se concluyó que la ruta de GCN2-eIF2a-ATF4 es crítica para mantener la homeostasis metabólica en células tumorales.

En general, la presente biología realiza una interferencia con la ruta de ARG/IDO atractiva para frenar el escape inmunitario tumoral mediante un mecanismo adaptativo. La interferencia de la función de GCN2 es en este caso de particular interés ya que es el punto de confluencia de las dos rutas, la deIDO y ARG, así como proporciona oportunidades adicionales para interferir directamente con el metabolismo tumoral.

Varios inhibidores de rutas ya se consideran moduladores inmunitarios. Estos inhibidores se dirigen principalmente a la función enzimática de las proteínasIDO o ARG (Muller y Scherle, 2006). La aplicación del inhibidor de arginasa, N-hidroxinor-L-Arg bloquea el crecimiento del carcinoma de pulmón 3LL s.c. en ratones [Rodríguez 2004]. Se ha notificado que las aspirinas de liberación de NO como NCX 4016 (éster 3-(nitrooximetil)fenílico del ácido 2-(acetiloxi)benzoico) interfieren con las actividades enzimáticas inhibitoras de las células mieloides. La aspirina de liberación de NO administrada por vía oral normalizó el estado inmunitario de huéspedes que portaban tumores, aumentó el número y la función de linfocitos T específicos de antígenos tumorales y potenció la eficacia preventiva y terapéutica de la inmunidad antitumoral provocada por la vacunación frente al cáncer (DeSanto 2005).

El análogo de sustrato 1 metil-triptófano (1MT) y las moléculas relacionadas se han usado ampliamente para seleccionar como diana IDO en el contexto del cáncer y otros entornos. Estudios realizados por Friberg *et al.* (2002) y Uyttenhove *et al.* (2003) demostraron que 1MT puede limitar el crecimiento de tumores que sobreexpresan IDO. Sin embargo, 1MT no pudo provocar regresión tumoral en varios modelos de tumor, lo que sugiere sólo una moderada eficacia antitumoral cuando se aplicó inhibición de IDO como monoterapia. En cambio, el tratamiento combinatorio con 1MT y una variedad de agentes quimioterápicos citotóxicos provocó la regresión de tumores MMTV-neu/HER2 establecidos, que respondían mal a cualquier terapia con agente individual [Muller *et al* 2005a]. La inmunorreducción de células T CD4+ o CD8+ de los ratones, antes del tratamiento anuló la eficacia combinatoria observada en este modelo, lo que confirma la expectativa de que 1MT actuaba indirectamente a través de la activación de inmunidad antitumoral mediada por células T. Se proporcionó la importante evidencia de que la selección como diana de IDO es esencial para la acción de 1MT mediante la demostración de que 1MT carece de actividad antitumoral en ratones que son genéticamente deficientes para IDO [Hou *et al.*, 2007].

La inhibición de GCN2 permitiría combinar las dos ramas de rutas de inmunomodulación inducida por agotamiento de aminoácidos y reduciría las opciones para que el tumor esquite la inhibición de cualquier rama. Además, tal como se detalló anteriormente, la inhibición de GCN2 proporciona la oportunidad de interferir con el metabolismo tumoral al mismo tiempo, lo que puede potenciar la eficacia de una monoterapia o una terapia de combinación con otros enfoques anticancerígenos.

Tal como se mencionó anteriormente, la eIF2 cinasa GCN2 se activa interaccionando con ARNt desacetilado que se acumula como consecuencia directa de estrés por privación nutricional. Otros factores de estrés celular como irradiación UV, estrés redox o inhibición del proteasoma pueden inducir activación de GCN2 indirectamente [Wek *et al* 2006]. En todos los casos conocidos, eIF2a se fosforila y esto induce la expresión específica de genes dianas relacionados con estrés principalmente mediante la iniciación independiente de cap a través del factor de transcripción activador 4 (ATF4).

Mitsuda *et al* (2007) mostraron que se induce presenilina-1 por el factor de transcripción activador 4 (ATF4), regulado por GCN2. La acumulación de amiloide- β (A β), que se genera a partir de la proteína precursora de amiloide precursor por γ -secretasa, en la corteza cerebral es un incidente común y crítico en la enfermedad de Alzheimer.

Específicamente, la presenilina es esencial para la actividad γ -secretasa. Ohata *et al.* (2010) describen un papel de la señalización de GCN2-eIF2 α -ATF4 en la regulación de la actividad γ -secretasa en células con alteración de la autofagia: la alteración del sistema lisosómico-autofágico puede provocar un desequilibrio de aminoácidos en la célula porque se requiere autofagia para el mantenimiento del nivel de aminoácidos. El sistema lisosómico-autofágico se comenta como modulador vital de la actividad γ -secretasa a través de GCN2, que conduce a la acumulación de A β en el deterioro de la autofagia, lo que puede ser una posible diana terapéutica para reducir la producción de A β . La γ -secretasa desempeña un importante papel en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer (EA). La actividad γ -secretasa se enriquece a vacuolas autofágicas y aumenta la síntesis de amiloide- β (A β).

Las placas seniles se componen principalmente de péptidos β -amiloides (A β) derivados de la proteína precursora de amiloide (APP) que ha experimentado procesamiento proteolítico por β -secretasa (BACE-1) y γ -secretasa. O'Connor *et al.* (2008) encontraron que los niveles de BACE-1 aumentan de manera traduccional mediante la fosforilación de eIF2 α .

La inhibición de GCN2 en tales estados patológicos que promueven la activación de γ -secretasa o la inducción de BACE-1 con consecuencia de la acumulación de A β y la formación de placas en el cerebro proporcionaría una vía valiosa para moderar o incluso detener la progresión de enfermedades neurodegenerativas.

Se describió que infecciones parasitarias o virales persistentes, no agudas, se asocian con el establecimiento de condiciones inmunitarias privilegiadas de huésped inmunocompetente incluso hacia las partículas o el organismo infecciosos. Esto se ha asociado con la inducción local de expresión de IDO. Makala *et al* (J Infect Dis. 1 de marzo de 2011; 203(5):715-25) muestran que la infección mayor por *Leishmania* cutánea estimuló la expresión de la enzima reguladora inmunitaria indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO) en ganglios linfáticos locales. La IDO inducida atenuó las funciones estimuladoras de células T de las células dendríticas y suprimió las respuestas de células T locales a antígenos parasitarios nominales y exógenos. La ablación de IDO redujo la inflamación local y las cargas parasitarias, como lo hizo la inhibición farmacológica de IDO en ratones con infecciones establecidas. de Souza Sales (Clin Exp Immunol. Agosto de 2011; 165(2):251-63) corroboró el papel de indolamina 2,3-dioxigenasa en la inmunosupresión de lepra lepromatosa. Boasso *et al* (Blood. 15 de abril de 2007; 109(8):3351-9) encontraron que el VIH inhibe la proliferación de células T CD4+ induciendo indolamina 2,3-dioxigenasa en células dendríticas plasmacitoides y que la inhibición *in vitro* de IDO da como resultado un aumento de la respuesta proliferativa de células T CD4(+) en PBMC de pacientes infectados por VIH

Podrían usarse fármacos inhibidores de la ruta de IDO/GCN2 para potenciar la inmunidad del huésped frente a infecciones crónicas y persistentes.

En particular, la presente invención se refiere a compuestos y al uso de compuestos en los que la inhibición, regulación y/o modulación de la transducción de señales por GCN2 desempeña un papel.

5 La síntesis de compuestos pequeños que inhiben, regulan y/o modulan específicamente la transducción de señales por cinasas inmunomoduladoras o de respuesta al estrés, en particular GNC2, es por tanto deseable y un objetivo de la presente invención.

Además, un objetivo de esta invención es la síntesis de nuevos compuestos para la prevención y el tratamiento de tumores malignos neoplásicos incluyendo, pero no limitarse a, cánceres de tumores sólidos, cánceres del sistema linfático o circulatorio o enfermedades neurodegenerativas e infecciones crónicas.

10 Se ha encontrado que los compuestos según la invención y sales de los mismos tienen propiedades farmacológicas muy valiosas a la vez que se toleran bien.

Los compuestos de fórmula I pueden usarse además para el aislamiento y la investigación de la actividad o expresión de GNC2. Además, son particularmente adecuados para su uso en métodos de diagnóstico para enfermedades en relación con la actividad de GNC2 no regulada o alterada.

15 Los compuestos de fórmula I también pueden inhibir tirosina cinasas FMS (CSF1R), FLT3 o FLT4 o combinaciones de estas cinasas, preferentemente además de la actividad inhibidora hacia GCN2.

20 La tirosina cinasa 3 similar a Fms (FLT3), que también se conoce como FLK-2 (cinasa hepática fetal 2) y STK-1 (cinasa de células madre 1), desempeña un papel importante en la proliferación y diferenciación de células madre hematopoyéticas. La cinasa receptora FLT3 se expresa a niveles muy altos en las células de más del 80% de los pacientes con leucemia mielógena y de una fracción de células de leucemia linfoblástica aguda. Además, la enzima también puede encontrarse en células de pacientes con leucemia mielógena crónica en la crisis blástica linfóide. Se ha notificado que la cinasa FLT3 está mutada en el 30% de la leucemia mielóide aguda (LMA) y en un subconjunto de leucemia linfoblástica aguda (LLA) también (Gilliland *et al*, Blood 100, 1532-1542 (2002); Stirewalt *et al*, Nat. Rev. Cancer, 3, 650-665 (2003). Las mutaciones activadoras en las mutaciones de FLT3 se han asociado con un mal pronóstico (Malempati *et al.*, Blood, 104, 11 (2004). Están desarrollándose inhibidores de FLT3 y algunos han mostrado efectos clínicos prometedores contra LMA (Levis *et al* Int. J. Hematol, 52, 100-107 (2005).

30 Se ha notificado que algunos de los inhibidores de FLT3 de molécula pequeña son eficaces en la inducción de apoptosis en líneas celulares con mutaciones activadoras de FLT3 y la prolongación de la supervivencia de ratones que expresan FLT3 mutante en sus células de médula ósea (Levis *et al*, Blood, 99, 3885-3891 (2002); Kelly *et al*, Cancer Cell, 1, 421-432 (2002); Weisberg *et al*, Cancer Cell, 1, 433-443 (2002); Yee *et al*, Blood, 100, 2941-2949 (2002).

35 La solicitud de patente estadounidense 20090054358 describe inhibidores de Flt3 para supresión inmunitaria y en particular para el tratamiento de trastornos relacionados con el sistema inmunitario como rechazo de órganos, rechazo de de trasplante de médula ósea, rechazo de de trasplante de médula ósea no mieloablativo, espondilitis anquilosante, artritis, anemia aplásica, enfermedad de Behcet, diabetes mellitus tipo 1, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedad de Graves, anemia hemolítica autoinmunitaria, granulomatosis de Wegener, síndrome de hiper-IgE, púrpura trombocitopénica idiopática, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, miastenia grave, psoriasis, y lupus, entre otras enfermedades autoinmunitarias. También podrían usarse inhibidores de Flt3 para tratar trastorno neurológico como enfermedad neurodegenerativa, por ejemplo una enfermedad provocada por degeneración axonal. Las enfermedades neurodegenerativas incluyen, por ejemplo, esclerosis múltiple; trastornos centrales desmielinizantes, tales como esclerosis múltiple, mielitis transversa aguda sin limitarse a los mismos.

45 Scott *et al* (Bioorg. Med Chem Let. (2008) 18 (17) p4794) describen inhibidores de CSF-1R para el tratamiento de cáncer. CSF-1R es un miembro de las tirosina cinasas receptoras de clase III. El factor estimulante de colonias 1 (CSF-1), también conocido como factor estimulante de colonias de macrófagos/monocitos (M-CSF), se une a CSF-1R, dando como resultado dimerización, autofosforilación y activación de la transducción de señales. 1 La señalización de CSF-1/CSF-1R es esencial para el desarrollo normal de monocitos. En cáncer, se han identificado macrófagos tumorigénicos y se han vinculado con un mal pronóstico en cánceres de mama, ovario y próstata. Se han notificado niveles elevados de CSF-1 y CSF-1R en varios tipos de tumor, incluyendo cánceres de mama, ovario y endometrio, y también se han vinculado con invasión y metástasis. Por tanto, la inhibición de la actividad de CSF-1R podría tener múltiples efectos sobre el tumor a través de la reducción en los niveles de macrófagos asociados a tumor (TAM) y tener efectos directos sobre el propio tumor (C.E. Lewis, J.W. Pollard, Cancer Res., 66 (2006), pág. 605; I. Bingle, N. *et al.*, J. Pathol., 196 (2002), pág. 254; B.M. Kacinski, Ann. Med., 27 (1995), pág. 79; E. Garwood *et al*. J Clin Oncol 26: 2008).

Su JL *et al.* (Cancer Cell. Marzo de 2006; 9(3):209-23) notifican que el eje VEGF-C/Flt-4 promueve la invasión y

metástasis de células cancerosas. Flt-4, un receptor de VEGF, se activa por su ligando específico, VEGF-C. La ruta de señalización resultante promueve la angiogénesis y/o linfangiogénesis. El eje VEGF-C/Flt-4 potencia la movilidad e invasividad de las células cancerosas y contribuye a la promoción de metástasis de células cancerosas. El examen de tejidos tumorales de diversos tipos de cánceres reveló altos niveles de expresión de Flt-4 y VEGF-C que se correlacionaron estrechamente con la metástasis clínica y supervivencia del paciente. La inhibición de Flt-4 cinasa podría reducir la capacidad invasiva en diferentes tipos de cáncer

La combinación de la especificidad inhibitoria hacia GCN2 con la especificidad hacia FMS (CSF1R), FLT3 o FLT4 o combinaciones de estas cinasas puede presentar ventajas particulares para el tratamiento de tumores malignos neoplásicos en diferentes estadios de enfermedad. Podría combinar los efectos de estimulación de la respuesta inmunitaria hacia células cancerosas/tumorales, para reducir los niveles de macrófagos asociados a tumor así como la capacidad invasiva de cánceres para la formación de metástasis. En un aspecto adicional, la combinación de actividades inhibitorias sobre GCN2, particularmente con la inhibición de FLT3, podría ser ventajosa para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos ya que podría producir sinergia con los efectos supresores sobre procesos inflamatorios con la modulación de la generación de depósitos de proteína en el cerebro. En otro aspecto, la combinación de actividades inhibitorias sobre GCN2, particularmente con la inhibición de FLT3, podría proporcionar ventajas para modular la respuesta inmunitaria para tratar trastornos relacionados con el sistema inmunitario y enfermedades inflamatorias o autoinmunitarias.

En una realización adicional, la presente invención se refiere específicamente a compuestos de fórmula I que inhiben, regulan y/o modulan la transducción de señales por GCN2, FMS (CSF1R), FLT3 o FLT4 o combinaciones de estas cinasas, a composiciones que comprenden estos compuestos, y a procedimientos para el uso de los mismos para el tratamiento de enfermedades y dolencias que se inducen o modulan por GCN2, FMS (CSF1R), FLT3 o FLT4 o combinaciones de estas cinasas.

Un objetivo adicional de esta invención es la síntesis de nuevos compuestos para la prevención y el tratamiento de tumores malignos neoplásicos incluyendo, pero sin limitarse a, cánceres de tumores sólidos, cánceres del sistema linfático o circulatorio, de enfermedades neurodegenerativas, trastornos relacionados con el sistema inmunitario como artritis, psoriasis, lupus, esclerosis múltiple u otras enfermedades autoinmunitarias así como infecciones crónicas.

Los compuestos de fórmula I pueden usarse además para el aislamiento y la investigación de la actividad o expresión de Syk, GCN2, FMS (CSF1R), FLT3 o FLT4. Además, son particularmente adecuados para su uso en métodos de diagnóstico para enfermedades en relación con la actividad no regulada o alterada de Syk, GCN2, FMS (CSF1R), FLT3 o FLT4. El huésped o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamífero, por ejemplo una especie de primate, particularmente seres humanos; roedores, incluyendo ratones, ratas y hámsteres; conejos; caballos, vacas, perros, gatos, etc. Los modelos animales son de interés para investigaciones experimentales, proporcionando un modelo para el tratamiento de la enfermedad en seres humanos.

La sensibilidad de una célula particular al tratamiento con los compuestos según la invención puede determinarse mediante pruebas *in vitro*. Normalmente, un cultivo de la célula se combina con un compuesto según la invención a diversas concentraciones durante un periodo de tiempo que es suficiente para permitir que agentes activos tales como anticuerpos anti-IgM induzcan una respuesta celular tal como la expresión de un marcador de superficie, habitualmente entre aproximadamente una hora y una semana. Pueden llevarse a cabo pruebas *in vitro* usando células cultivadas procedentes de sangre o de una muestra de biopsia. La cantidad de marcador de superficie expresado se evalúa mediante citometría de flujo usando anticuerpos específicos que reconocen el marcador.

La dosis varía dependiendo del compuesto específico usado, la enfermedad específica, el estado del paciente, etc. Normalmente basta con una dosis terapéutica para reducir considerablemente la población celular no deseada en el tejido diana, al tiempo que se mantiene la viabilidad del paciente. El tratamiento continúa, por lo general, hasta que se ha producido una reducción considerable, por ejemplo una reducción de al menos aproximadamente el 50% de la carga celular y puede continuar hasta que ya no se detecte esencialmente la presencia de ninguna célula no deseada en el organismo.

Para la identificación de una ruta de transducción de señales y para la detección de interacciones entre diferentes rutas de transducción de señales, diferentes científicos han desarrollado modelos o sistemas de modelos adecuados, por ejemplo modelos de cultivos celulares (por ejemplo Khwaja *et al.*, EMBO, 1997, 16, 2783-93) y modelos de animales transgénicos (por ejemplo White *et al.*, Oncogene, 2001, 20, 7064-7072). Para la determinación de determinadas fases en la cascada de transducción de señales pueden utilizarse compuestos que interaccionan para modular la señal (por ejemplo Stephens *et al.*, Biochemical J., 2000, 351, 95-105). Los compuestos según la invención también pueden usarse como reactivos para someter a prueba las rutas de transducción de señales dependientes de cinasas en animales y/o modelos de cultivos celulares o en las enfermedades clínicas mencionadas en esta solicitud.

La medición de la actividad cinasa es una técnica muy conocida para el experto en la técnica. En la bibliografía se

describen sistemas de prueba genéricos para la determinación de la actividad cinasa usando sustratos, por ejemplo histona (por ejemplo Alessi *et al.*, FEBS Lett. 1996, 399, 3, páginas 333-338) o la proteína básica de mielina (por ejemplo Campos-González, R. y Glenney, Jr., J.R. 1992, J. Biol. Chem. 267, página 14535).

5 Para la identificación de inhibidores de cinasa están a disposición diferentes sistemas de ensayo. En el ensayo de proximidad de centelleo (Sorg *et al.*, J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19) y el ensayo Flashplate se mide la fosforilación radiactiva de una proteína o péptido como sustrato con γ ATP. En presencia de un compuesto inhibidor, puede detectarse una señal radiactiva reducida, o ausencia de la misma. Además, como métodos de ensayo son adecuadas las tecnologías de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia con resolución temporal homogénea (HTR-FRET) y de polarización de fluorescencia (FP) (Sills *et al.*, J. of Biomolecular Screening, 2002, 10 191-214).

Otros procedimientos de ensayo ELISA no radiactivos usan fosfo-anticuerpos (fosfo-Ac) específicos. El fosfo-Ac se une sólo al sustrato fosforilado. Esta unión puede detectarse mediante quimioluminiscencia usando un segundo anticuerpo anti-oveja conjugado con peroxidasa (Ross *et al.*, 2002, Biochem. J.).

15 Además, la presente invención se refiere a compuestos y al uso de compuestos en los que la inhibición, regulación y/o modulación de la transducción de señales por Syk desempeña un papel.

Uno de los acontecimientos clave en la ruta de señalización tras la activación de mastocitos es la activación de la tirosina cinasa Syk. Los mastocitos desempeñan un papel crítico en el asma y los trastornos alérgicos liberando citocinas y mediadores proinflamatorios. La agregación mediada por antígeno de Fc ϵ RJ, el receptor de alta afinidad para IgE, da como resultado la activación de mastocitos. Esto desencadena una serie de acontecimientos de 20 señalización que dan como resultado la liberación de mediadores, incluyendo histamina, proteasas, leucotrienos y citocinas. Estos mediadores producen permeabilidad vascular aumentada, producción de moco, broncoconstricción, degradación tisular e inflamación, desempeñando por tanto papeles clave en la etiología y los síntomas del asma y los trastornos alérgicos. La cinasa Syk actúa como iniciador principal de toda la señalización posterior que conduce a la liberación de mediadores. El papel crítico de la cinasa Syk en la ruta de señalización se demostró mediante la 25 inhibición completa de la liberación de mediadores por una proteína que contiene los dominios S_{H2} de la cinasa Syk que funcionaban como inhibidor de la cinasa Syk (J. A. Taylor *et al.*, Molec. and Cell Biol, 15: 4149-4157 (1995)).

Syk (*Spleen-Tyrosine-Kinase*, tirosina cinasa del bazo) es una tirosina cinasa no receptora de 72 kDa que pertenece a la subfamilia de tirosina cinasas intracelulares que comprende ZAP70, Pyk2, Abl, Tie2, KDR y HER, entre otras. Syk es un regulador principal de la señalización de BCR y FcR (Fc γ RI, II, III, Fc ϵ RI, Fc α R) y se expresa en todo el 30 linaje hematopoyético, así como en fibroblastos, osteoclastos, hepatocitos, células epiteliales y neuronales. Además del dominio cinasa C-terminal, SYK presenta dos dominios S_{H2} y más de 10 sitios de autofosforilación¹.

Por medio de ambos de sus dominios S_{H2}, SYK se recluta específicamente a ITAM fosforilados (*Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motifs*, motivos de activación basados en tirosina del inmunorreceptor, presentes en 35 inmunorreceptores tales como Fc γ RI, IIA, IIIA, Fc α R, Fc ϵ RI y BCR, expresados por monocitos, macrófagos, mastocitos, neutrófilos y células B) y media específicamente en la señalización de inmunorreceptores desencadenada por la activación de estos receptores en mastocitos, células B, macrófagos, monocitos, neutrófilos, eosinófilos, células NK, células DC, plaquetas y osteoclastos^{1,2}.

Tras la reticulación de BCR, se fosforilan los residuos de tirosina en los motivos ITAM de la cola citosólica de Ig α /Ig β por la cinasa de la familia Src, Lyn, que genera sitios de acoplamiento para SYK que por tanto se recluta al 40 inmunocomplejo de BCR. SYK se fosforila entonces y se activa por la cinasa de la familia Src, Lyn. Tras la activación, SYK fosforilará la proteína adaptadora BLNK permitiendo su interacción tanto con BTK como con PLC γ ₂ a través de sus dominios S_{H2} respectivos. BTK fosforilada por SYK (y por tanto activada) a su vez fosforilará y activará PLC γ ₂ conduciendo a la formación de IP₃, la movilización de Ca²⁺, la activación de PKC y MAPK y la consiguiente activación de factores de transcripción NFAT, AP-1 y NF κ B, dando como resultado la activación y la expresión de 45 marcadores de superficie, la liberación de citocinas, la supervivencia y proliferación de células B³. En mastocitos, Fc ϵ RI activado por alérgenos se fosforila por LYN y FYN y recluta SYK que a su vez se fosforila por LYN y además se autofosforila, activándose completamente. SYK activada fosforila las dos moléculas adaptadoras NTAL y LAT creando más sitios de acoplamiento para proteínas que contienen S_{H2} tales como PLC γ ₁, vav y la subunidad reguladora p85 de PI3K, dando como resultado la desgranulación de mastocitos y la producción de citocinas⁴. El 50 papel crítico de Syk en la transducción de señales de mastocitos se confirma mediante la observación reproducible de que el 10-15% de los basófilos (mastocitos circulantes) de donantes humanos que no pueden desgranularse tienen cantidades reducidas de proteína Syk^{5,6}. Además, se requiere SYK para la actividad de resorción ósea de los osteoclastos. Tras la estimulación de osteoclastos por la integrina α v β 3, SYK se fosforila, lo más probablemente por 55 c-Src, en un mecanismo dependiente de DAP-12/Fc γ R2, lo que conduce a la fosforilación de SPL-76 y Vav3 y la posterior reorganización del citoesqueleto. Los osteoclastos deficientes en SYK son inactivos y muestran reorganización defectuosa del citoesqueleto. En correlación con esto, los embriones deficientes en SYK muestran una masa esquelética defectuosa^{7,8}.

La activación mediada por BCR de células B en los ganglios linfáticos, así como la activación mediada por FcR de células dendríticas, monocitos, macrófagos, neutrófilos y mastocitos en las articulaciones, son componentes esenciales de los mecanismos fisiopatológicos celulares que tienen lugar durante la artritis reumatoide (AR). Además, la activación de los osteoclastos conduce a la destrucción de hueso y cartílago que son sellos distintivos de esta patología⁹. La señalización por SYK debe desempeñar por tanto un papel fundamental durante el desarrollo de la artritis, tanto en la periferia como en el sitio de la inflamación¹⁰. De hecho, un inhibidor de Syk disponible por vía oral, R406 (desarrollado por Rigel) indujo una mejora significativa en las puntuaciones clínicas y redujo significativamente las concentraciones séricas de citocina, así como la erosión ósea, en un modelo murino de AR^{11,12}. Además, este inhibidor ha mostrado eficacia (mejora en las puntuaciones de ACR) y buena tolerancia en estudios de AR en fase II en seres humanos^{13,14,15}.

En LES, las células B contribuyen esencialmente a la patogenia a través de la producción de autoanticuerpos que dan como resultado la formación de complejos inmunitarios, la estimulación de receptores de Fc y finalmente una activación excesiva y crónica de la inflamación. Un modelo murino de tratamiento de LES con un inhibidor de Syk dio como resultado una reducción de los números de células B foliculares y recién formadas, de zona marginal, de centro germinal con cambio de clase y por tanto efectos de mitigación de la enfermedad¹⁸.

Aunque las señales de TCR se transmiten por la tirosina cinasa intracelular ZAP-70 en timocitos y células T vírgenes, varios estudios indican que las células T efectoras diferenciadas, tales como las implicadas en la fisiopatología de la esclerosis múltiple (EM) o el lupus eritematoso sistémico (LES), muestran una regulación por disminución de la cadena de TCRzeta y una regulación por incremento concomitante de la cadena de TCR/CD3 y su interacción con FcR γ . Estos estudios muestran que el complejo TCR/CD3/FcR γ en células efectoras recluta y activa la tirosina cinasa Syk, en lugar de ZAP-70. Este cambio fisiológico en la señalización de TCR se produce exclusivamente en células T efectoras, y no vírgenes o de memoria^{16,17,18}. No es sorprendente entonces, que los inhibidores de SYK hayan mostrado que retrasan la progresión de la enfermedad y mejoran la supervivencia en modelos murinos de LES^{17,18,19,20,21}.

Los inhibidores de SYK también pueden encontrar aplicación en asma, alergia, esclerosis múltiple y otras enfermedades tales como púrpura trombocitopénica y linfomas de células T o B^{1,10,14,22-35}. El tratamiento de ratones NZB/W previamente enfermos con un inhibidor de Syk previno el desarrollo de enfermedad renal demostrado por la reducción de esclerosis glomerular, daño tubular, proteinuria y niveles de BUN¹⁸.

Además de en los mastocitos, Syk se expresa en otras células hematopoyéticas incluyendo células B, donde se cree que desempeña un papel esencial en la transducción de señales requerida para la transición de células B inmaduras a células B recirculantes maduras (M. Turner *et al*, Immunology Today, 21: 148 (2000)). Se notifica que las células B desempeñan un papel importante en algunos estados inflamatorios tales como lupus (O. T. Chan *et al*, Immunological Rev, 169: 107-121 (1999)) y artritis reumatoide (A. Gause *et al*, Biodrugs, 15(2): 73-79 (2001)).

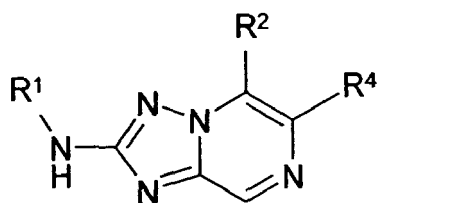
También se notificó que Syk es un elemento de la cascada de señalización en fibrillas de priones y beta-amiloide que conduce a la producción de productos neurotóxicos (C. K. Combs *et al*, J. Neurosci, 19: 928-939 (1999)). Además, un inhibidor de Syk bloqueó la producción de estos productos neurotóxicos. Por tanto, los derivados de furopiridina serían potencialmente útiles en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y enfermedades neuroinflamatorias relacionadas. Otro informe (Y. Kuno *et al*, Blood, 97, 1050-1055 (2001)) demuestra que Syk desempeña un papel importante en la progresión de tumores malignos. Se encontró que una proteína de fusión TEL-Syk transforma las células hematopoyéticas, lo que sugiere un papel en la patogenia de los tumores malignos hematopoyéticos. Por tanto, los compuestos reivindicados actualmente pueden ser útiles en el tratamiento de determinados tipos de cánceres.

Técnica anterior

Se describen derivados de triazolopirimidina como inhibidores de GSK3 para el tratamiento de enfermedades como Alzheimer o diabetes en el documento WO 2005/012307 A1 y en el documento WO 2006/075023 A2. El documento WO 2012/025186 A1 da a conocer derivados de triazolpirazina, que están siempre sustituidos en la posición 8. Los compuestos son inhibidores de SYK.

Sumario de la invención

La invención se refiere a compuestos de fórmula I



en la que

R¹ indica Ar, COHet o Het,

R² indica H, Ar¹, NHHet o Het,

5 R³ indica H o A',

R⁴ indica H, A, Ar¹, Het, Hal, NHar¹ o CN,

Ar indica fenilo o naftilo que no está sustituido o está mono o disustituido con Hal, A, Cyc, [C(R³)₂]_pOA, [C(R³)₂]_pOH, CN, NHCOHet¹, NHCOA, NHCO[C(R³)₂]_pCyc, CONH[C(R³)₂]_pCyc, [C(R³)₂]_pN(R³)₂, [C(R³)₂]_pHet¹, NR³SO₂A, SO₂N(R³)₂, S(O)_mA, COHet¹, O[C(R³)₂]_mN(R³)₂ y/o O[C(R³)₂]_pHet¹,

10 Ar¹ indica fenilo que no está sustituido o está mono o disustituido con Hal, A, fenilo, CONH₂, [C(R³)₂]_pOR³, [C(R³)₂]_pN(R³)₂, [C(R³)₂]_pCN, [C(R³)₂]_pHet¹ y/o O[C(R³)₂]_pHet¹,

15 Het indica furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, indolilo, isoindolilo, bencimidazolilo, indazolilo, quinolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, imidazopiridilo, dihidroindolilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo o furo[3,2-b]piridilo que no está sustituido o está mono o di o trisustituido con Hal, A, [C(R³)₂]_pOR³, [C(R³)₂]_pN(R³)₂, [C(R³)₂]_pHet¹, NO₂, CN, [C(R⁶)₂]_pCOOR³, CON(R³)₂, NR³COA, NR³SO₂A, SO₂N(R³)₂, S(O)_mA, COHet¹, O[C(R³)₂]_mN(R³)₂, O[C(R³)₂]_pHet¹ y/o =O,

20 Het¹ indica dihidropirrolilo, pirrolidinilo, azetidino, oxetano, tetrahydroimidazolilo, dihidropirazolilo, tetrahidropirazolilo, tetrahydrofuranilo, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo, piperidinilo, morfolinilo, hexahidropiridazinilo, hexahidropirimidinilo, [1,3]dioxolanilo, tetrahidropiranilo, piridilo o piperazinilo, que no está sustituido o está mono o disustituido con Hal, CN, OH, OA, COOA, CONH₂, S(O)_mA, S(O)_mAr, COA, A y/o =O,

A indica alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, en el que uno o dos grupos CH y/o CH₂ no adyacentes pueden reemplazarse por átomos de N, O y/o S y en el que 1-7 átomos de H pueden reemplazarse por F o Cl,

25 Cyc indica alquilo cíclico con 3-7 átomos de C, que no está sustituido o está monosustituido con [C(R³)₂]_pOH o CN,

A' indica alquilo no ramificado o ramificado con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C,

Hal indica F, Cl, Br o I,

n indica 0, 1 ó 2,

m indica 1, 2 ó 3,

30 p indica 0, 1, 2, 3 ó 4,

y derivados, solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones.

La invención también se refiere a las formas ópticamente activas (estereoisómeros), los enantiómeros, los racematos, los diastereómeros y los hidratos y solvatos de estos compuestos.

35 La invención también se refiere a los solvatos de las sales de los compuestos de fórmula I, por ejemplo el mono o dihidrato del clorhidrato.

Además, la invención se refiere a derivados farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula I.

5 El término solvatos de los compuestos se considera que significa aducciones de moléculas de disolvente inerte sobre los compuestos que se forman debido a su fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, mono o dihidratos o alcoholatos. El término derivado farmacéuticamente aceptable se considera que significa, por ejemplo, las sales de los compuestos según la invención y también los denominados compuestos de profármaco.

10 Tal como se usa en el presente documento y a menos que se indique otra cosa, el término "profármaco" significa un derivado de un compuesto de fórmula I que puede hidrolizarse, oxidarse o reaccionar de otro modo en condiciones biológicas (*in vitro* o *in vivo*) para proporcionar un compuesto activo, particularmente un compuesto de fórmula I. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados y metabolitos de un compuesto de fórmula I que incluyen restos biohidrolizables tales como análogos de amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureidos biohidrolizables y fosfato biohidrolizable. En determinadas realizaciones, los profármacos de compuestos con grupos funcionales carboxilo son los ésteres de alquilo inferior del ácido carboxílico. Los ésteres de carboxilato se forman convenientemente esterificando cualquiera de los restos de ácido carboxílico presentes en la molécula. Los profármacos normalmente pueden prepararse usando métodos bien conocidos, tales como los descritos en Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery 6^a ed. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley) y Design and Application of Prodrugs (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers Gmfh).

20 La expresión "cantidad eficaz" indica la cantidad de un medicamento o de un principio activo farmacéutico que provoca una respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, animal o ser humano, que busca o desea, por ejemplo, un investigador o médico.

Además la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" indica una cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido esta cantidad, tiene como consecuencia lo siguiente:

tratamiento mejorado, curación, prevención o eliminación de una enfermedad, síndrome, estado, afección, trastorno o efectos secundarios o también la reducción en la progresión de una enfermedad, afección o trastorno.

25 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" también engloba las cantidades que son eficaces para aumentar la función fisiológica normal.

La invención también se refiere al uso de mezclas de los compuestos de fórmula I, por ejemplo mezclas de dos diastereómeros, por ejemplo en la razón 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 ó 1:1000.

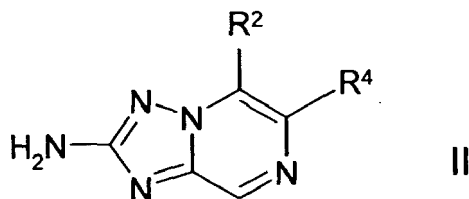
De manera particularmente preferible son mezclas de compuestos estereoisoméricos.

30 "Tautómeros" se refiere a formas isoméricas de un compuesto que están en equilibrio entre sí. Las concentraciones de las formas isoméricas dependerán del entorno en que se encuentra el compuesto y pueden ser diferentes dependiendo, por ejemplo, de si el compuesto es un sólido o está en una disolución orgánica o acuosa.

35 La invención se refiere a los compuestos de fórmula I y sales de los mismos y a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula I y sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables de los mismos,

caracterizado porque

un compuesto de fórmula II



en la que R² y R⁴ tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

40 se hace reaccionar con un compuesto de fórmula III

R¹-L III

en la que R¹ tiene el significado indicado en la reivindicación 1 y

L indica Cl o Br,

y/o

una base o un ácido de fórmula I se convierte en una de sus sales.

- 5 Anteriormente y a continuación, los radicales R¹, R² y R⁴ tienen los significados indicados para la fórmula I, a menos que se indique expresamente de otro modo.

A indica alquilo, que no está ramificado (lineal) o está ramificado, y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de C. A indica preferiblemente metilo, además etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo, además también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, además preferiblemente, por ejemplo, trifluorometilo.

A de manera muy particularmente preferible indica alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C, preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o 1,1,1-trifluoroetilo.

- 15 Además, A indica por ejemplo CH₂OCH₃, CH₂CH₂OH, OCH₂CH₂NH₂, CH₂NHCH₂ o NHCH₂CH₃.

Cyc indica preferiblemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

A' indica preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo o butilo.

R² indica preferiblemente furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, triazolilo o tetrazolilo que no está sustituido o está monosustituido con A, [C(R³)₂]_pCyc, [C(R³)₂]_pAr, [C(R³)₂]_pHet¹, CN o [C(R³)₂]_pCOOR³.

R³ indica preferiblemente H o alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, de manera particularmente preferible H o metilo.

Ar indica, por ejemplo, o-, m- o p-tolilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-terc-butilfenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-nitrofenilo, o-, m- o p-aminofenilo, o-, m- o p-(N-metilamino)fenilo, o-, m- o p-(N-metilaminocarbonil)fenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-etoxifenilo, o-, m- o p-etoxicarbonil-fenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilamino)fenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilaminocarbonil) fenilo, o-, m- o p-(N-etilamino)fenilo, o-, m- o p-(N,N-dietilamino)fenilo, o-, m- o p-fluorofenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p-clorofenilo, o-, m- o p-(metilsulfonamido)fenilo, o-, m- o p-(metilsulfonil)fenilo, o-, m- o p-cianofenilo, o-, m- o p-carboxifenilo, o-, m- o p-metoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-formilfenilo, o-, m- o p-acetilfenilo, o-, m- o p-aminosulfonilfenilo, o-, m- o p-[2-(morfolin-4-il)etoxi]fenilo, o-, m- o p-[3-(N,N-dietilamino)propoxi]fenilo, además preferiblemente 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,4- o 2,5-dinitrofenilo, 2,5- o 3,4-dimetoxifenilo, 3-nitro-4-clorofenilo, 3-amino-4-cloro-, 2-amino-3-cloro-, 2-amino-4-cloro-, 2-amino-5-cloro- o 2-amino-6-clorofenilo, 2-nitro-4-N,N-dimetilamino- o 3-nitro-4-N,N-dimetilamino-fenilo, 2,3-diaminofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, 2-hidroxi-3,5-diclorofenilo, p-yodofenilo, 3,6-dicloro-4-aminofenilo, 4-fluoro-3-clorofenilo, 2-fluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromofenilo, 3-bromo-6-metoxifenilo, 3-cloro-6-metoxifenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-amino-6-metilfenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo o 2,5-dimetil-4-clorofenilo.

Ar indica además preferiblemente fenilo que no está sustituido o está mono o disustituido con Hal, A, Cyc, [C(R³)₂]_pOA, [C(R³)₂]_pOH, CN, NHCOHet¹, NHCOA, NHCO[C(R³)₂]_pCyc, CONH[C(R³)₂]_pCyc, [C(R³)₂]_pHet¹, SO₂N(R³)₂, NR³SO₂A, O[C(R³)₂]_pHet¹, COHet¹, y/o S(O)_mA.

Ar¹ indica preferiblemente fenilo que no está sustituido o está mono o disustituido con Hal, A, fenilo, CONH₂, [C(R³)₂]_pCN, [C(R³)₂]_pOR³ y/o [C(R³)₂]_pHet¹.

Het indica preferiblemente furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, indolilo, isoindolilo, bencimidazolilo, indazolilo, quinolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, imidazopiridilo, dihidroindolilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo o furo[3,2-b]piridilo que no está sustituido o está mono o di o trisustituido con A, [C(R³)₂]_pN(R³)₂ y/o =O.

Het indica de manera particularmente preferible pirazolilo, piridilo, bencimidazolilo, indazolilo, quinolilo o

dihidroindolilo que no está sustituido o está mono o di o trisustituido con A, $[C(R^3)_2]_pHet^1$, $[C(R^3)_2]_pN(R^3)_2$ y/o =O.

Het¹ indica preferiblemente dihidropirrolilo, pirrolidinilo, azetidino, oxetaniilo, tetrahydroimidazolilo, dihidropirazolilo, tetrahidropirazolilo, tetrahydrofuranilo, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo, piperidinilo, morfolinilo, hexahidropiridazinilo, hexahidropirimidinilo, [1,3]dioxolanilo, tetrahidropiranilo, piridilo o piperazinilo, que no está sustituido o está mono o disustituido con A.

Het¹ indica de manera particularmente preferible morfolinilo o piperazinilo, que no está sustituido o está mono o disustituido con A.

Hal indica preferiblemente F, Cl o Br, pero también I, de manera particularmente preferible F o Cl.

A lo largo de toda la invención, todos los radicales que aparecen más de una vez pueden ser idénticos o diferentes, es decir son independientes entre sí.

Los compuestos de fórmula I pueden tener uno o más centros quirales y por tanto pueden aparecer en diversas formas estereoisoméricas. La fórmula I engloba todas estas formas.

Por consiguiente, la invención se refiere, en particular, a los compuestos de fórmula I en los que al menos uno de dichos radicales tiene uno de los significados preferidos indicados anteriormente. Algunos grupos preferidos de compuestos pueden expresarse mediante las siguientes subfórmulas la a le, que cumplen con la fórmula I y en los que los radicales no designados en mayor detalle tienen el significado indicado para la fórmula I, pero en los que

en la, Ar indica fenilo que no está sustituido o está mono o disustituido con Hal, A, Cyc, $[C(R^3)_2]_pOA$, $[C(R^3)_2]_pOH$, CN, NHCOHet¹, NHCOA, NHCO $[C(R^3)_2]_pCyc$, CONH $[C(R^3)_2]_pCyc$, $[C(R^3)_2]_pHet^1$, SO₂N(R³)₂, NR³SO₂A, O $[C(R^3)_2]_pHet^1$, COHet¹, y/o S(O)_mA;

en lb, Ar¹ indica fenilo que no está sustituido o está mono o disustituido con Hal, A, fenilo, CONH₂, $[C(R^3)_2]_pCN$, $[C(R^3)_2]_pOR^3$ y/o $[C(R^3)_2]_pHet^1$;

en lc, Het indica furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, indolilo, isoindolilo, bencimidazolilo, indazolilo, quinolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, imidazopiridilo, dihidroindolilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo o furo[3,2-b]piridilo que no está sustituido o está mono o di o trisustituido con A, $[C(R^3)_2]_pHet^1$, $[C(R^3)_2]_pN(R^3)_2$ y/o =O;

en ld, Het¹ indica dihidropirrolilo, pirrolidinilo, azetidino, oxetaniilo, tetrahydroimidazolilo, dihidropirazolilo, tetrahidropirazolilo, tetrahydrofuranilo, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo, piperidinilo, morfolinilo, hexahidropiridazinilo, hexahidropirimidinilo, [1,3]dioxolanilo, tetrahidropiranilo, piridilo o piperazinilo, que no está sustituido o está mono o disustituido con A;

en le, R¹ indica Ar, COHet o Het,

R² indica H, Ar¹, NHHet o Het,

R³ indica H o A',

R⁴ indica H, A, Ar¹, Het, Hal, NHA¹ o CN,

Ar indica fenilo que no está sustituido o está mono o disustituido con Hal, A, Cyc, $[C(R^3)_2]_pOA$, $[C(R^3)_2]_pOH$, CN, NHCOHet¹, NHCOA, NHCO $[C(R^3)_2]_pCyc$, CONH $[C(R^3)_2]_pCyc$, $[C(R^3)_2]_pHet^1$, SO₂N(R³)₂, NR³SO₂A, O $[C(R^3)_2]_pHet^1$, COHet¹, y/o S(O)_mA,

Ar¹ indica fenilo que no está sustituido o está mono o disustituido con Hal, A, fenilo, CONH₂, $[C(R^3)_2]_pCN$, $[C(R^3)_2]_pOR^3$ y/o $[C(R^3)_2]_pHet^1$,

Het indica furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, indolilo, isoindolilo, bencimidazolilo, indazolilo, quinolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, imidazopiridilo, dihidroindolilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo o furo[3,2-b]piridilo que no está sustituido o está mono o di o trisustituido con A, $[C(R^3)_2]_pHet^1$, $[C(R^3)_2]_pN(R^3)_2$ y/o =O,

Het¹ indica dihidropirrolilo, pirrolidinilo, azetidino, oxetaniilo, tetrahydroimidazolilo, dihidropirazolilo,

tetrahidropirazolilo, tetrahidrofuranilo, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo, piperidinilo, morfolinilo, hexahidropiridazinilo, hexahidropirimidinilo, [1,3]dioxolanilo, tetrahidropiranilo, piridilo o piperazinilo, que no está sustituido o está mono o disustituido con A,

5 A indica alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, y en el que 1-7 átomos de H pueden reemplazarse por F o Cl,

Cyc indica alquilo cíclico con 3-7 átomos de C, que no está sustituido o está monosustituido con $[C(R^3)_2]_pOH$ o CN,

A' indica alquilo no ramificado o ramificado con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C,

Hal indica F, Cl, Br o I,

10 n indica 0, 1 ó 2,

p indica 0, 1, 2, 3 ó 4;

y sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones.

15 Los compuestos de fórmula I y también los materiales de partida para su preparación se preparan además mediante métodos conocidos *per se*, tal como se describen en la bibliografía (por ejemplo en trabajos convencionales, tales como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Métodos de Química Orgánica], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), para ser precisos. También puede hacerse uso aquí de variantes conocidas *per se* que no se mencionan aquí en mayor detalle.

20 Se conocen los compuestos de partida de fórmulas II y III. Sin embargo, si son novedosos pueden prepararse mediante métodos conocidos *per se*.

Los compuestos de fórmula I pueden obtenerse preferiblemente haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III.

La reacción generalmente se lleva a cabo en condiciones de Buchwald conocidas por el experto y que son conocidas y adecuadas para dicha reacción.

25 Dependiendo de las condiciones usadas, el tiempo de reacción es de entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción es de entre aproximadamente 0° y 140°, normalmente de entre 20° y 120°, en particular de entre aproximadamente 60° y aproximadamente 110°. Ejemplos de disolventes inertes adecuados son hidrocarburos, tales como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, tales como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes, tales como metanol, 30 etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o terc-butanol; éteres, tales como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éteres de glicol, tales como monometil o monoetil éter de etilenglicol, dimetil éter de etilenglicol (diglima); cetonas, tales como acetona o butanona; amidas, tales como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos, tales como acetonitrilo; sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos, tales como ácido fórmico o ácido acético; nitrocompuestos, tales como nitrometano o 35 nitrobenceno; ésteres, tales como acetato de etilo, o mezclas de dichos disolventes.

Se da preferencia particular a disolventes apróticos, de manera particularmente preferible a THF.

40 Pueden acilarse además grupos amino libres de manera convencional usando un cloruro o anhídrido de ácido o alquilarse usando un haluro de alquilo no sustituido o sustituido, ventajosamente en un disolvente inerte, tal como diclorometano o THF, y/o en presencia de una base, tal como trietilamina o piridina, a temperaturas de entre -60 y +30°.

Sales farmacéuticas y otras formas

45 Dichos compuestos según la invención pueden usarse en su forma final distinta de sal. Por otro lado, la presente invención también engloba el uso de estos compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, que pueden derivarse de diversos ácidos y bases orgánicos e inorgánicos mediante procedimientos conocidos en la técnica. Las formas de sal farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I se preparan en su mayor parte mediante métodos convencionales. Si el compuesto de fórmula I contiene un grupo carboxilo, puede formarse una de sus sales adecuadas haciendo reaccionar el compuesto con una base adecuada para dar la sal de adición

de base correspondiente. Tales bases son por ejemplo hidróxidos de metales alcalinos, incluyendo hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos tales como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcóxidos de metales alcalinos, por ejemplo etóxido de potasio y propóxido de sodio; y diversas bases orgánicas como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Asimismo se incluyen las sales de aluminio de los compuestos de fórmula I. En el caso de determinados compuestos de fórmula I, pueden formarse sales de adición de ácido tratando estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo haluros de hidrógeno tales como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno, otros ácidos minerales y sales correspondientes de los mismos tales como sulfato, nitrato o fosfato y similares, y alquil y monoarilsulfonatos tales como etanosulfonato, toluenosulfonato y bencenosulfonato, y otros ácidos orgánicos y sales correspondientes de los mismos tales como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. Por consiguiente, las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I incluyen las siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, canforato, canforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, galacturato (a partir de ácido múcico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrogenofosfato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, pero esto no representa una limitación.

Además, las sales básicas de los compuestos según la invención incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro (III), hierro (II), litio, magnesio, manganeso (III), manganeso (II), potasio, sodio y zinc, pero no se pretende que esto represente una limitación. De las sales mencionadas anteriormente se da preferencia a amonio; las sales de los metales alcalinos sodio y potasio, y las sales de los metales alcalinotérreos calcio y magnesio. Las sales de los compuestos de fórmula I que se derivan de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo también aminas sustituidas que se producen de manera natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, por ejemplo arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina (benzatina), dicitclohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purina, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y tris(hidroximetil)metilamina (trometamina), pero no se pretende que esto represente una limitación.

Pueden cuaternizarse compuestos de la presente invención que contienen grupos básicos con contenido en nitrógeno usando agentes tales como haluros de alquilo (C₁-C₄), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, isopropilo y terc-butilo; sulfatos de dialquilo (C₁-C₄), por ejemplo, sulfato de dimetilo, dietilo y diamilo; haluros de alquilo (C₁₀-C₁₈), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; y haluros de aril-alquilo (C₁-C₄), por ejemplo, cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Pueden prepararse compuestos según la invención solubles tanto en agua como en aceite usando tales sales.

Las sales farmacéuticas mencionadas anteriormente que se prefieren incluyen acetato, trifluoroacetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sodio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilito y trometamina, pero no se pretende que esto represente una limitación.

Se da preferencia particular a clorhidrato, diclorhidrato, bromhidrato, maleato, mesilato, fosfato, sulfato y succinato.

Las sales de adición de ácido de compuestos básicos de fórmula I se preparan poniendo en contacto la forma de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado, produciendo la formación de la sal de manera convencional. La base libre puede regenerarse poniendo en contacto la forma de sal con una base y aislando la base libre de manera convencional. Las formas de bases libres difieren en cierto sentido de las correspondientes formas de sal con respecto a determinadas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares; sin embargo, para los fines de la invención, las sales corresponden por lo demás a sus respectivas formas de bases libres.

Tal como se mencionó, las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I se forman con metales o aminas tales como metales alcalinos y metales alcalinotérreos o aminas orgánicas. Metales preferidos son sodio, potasio, magnesio y calcio. Aminas orgánicas preferidas son N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

Las sales de adición de base de los compuestos ácidos según la invención se preparan poniendo en contacto la forma de ácido libre con una cantidad suficiente de la base deseada, produciendo la formación de la sal de manera convencional. El ácido libre puede regenerarse poniendo en contacto la forma de sal con un ácido y aislando el

ácido libre de manera convencional. Las formas de ácidos libres difieren en cierto sentido de las correspondientes formas de sal de los mismos con respecto a determinadas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares; sin embargo, para los fines de la invención, las sales corresponden por lo demás a sus respectivas formas de ácidos libres.

- 5 Si un compuesto según la invención contiene más de un grupo que puede formar sales farmacéuticamente aceptables de este tipo, la invención también engloba sales múltiples. Las formas de sal múltiple típicas incluyen, por ejemplo, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disodio y triclorhidrato, pero no se pretende que esto represente una limitación.

10 Con respecto a lo indicado anteriormente, puede observarse que la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" en el presente contexto se considera que significa un principio activo que comprende un compuesto de fórmula I en forma de una de sus sales, en particular si esta forma de sal confiere al principio activo propiedades farmacocinéticas mejoradas, en comparación con la forma libre del principio activo o cualquier otra forma de sal del principio activo usada con anterioridad. La forma de sal farmacéuticamente aceptable del principio activo también puede proporcionar a este principio activo por primera vez una propiedad farmacocinética deseada que antes no tenía, e incluso puede tener una influencia positiva en la farmacodinamia de este principio activo con respecto a su eficacia terapéutica en el organismo.

Isótopos

20 Se pretende además que un compuesto de fórmula I incluya formas marcadas con isótopo del mismo. Una forma marcada con isótopo de un compuesto de fórmula I es idéntica a este compuesto excepto por el hecho de que uno o más átomos del compuesto se han reemplazado por un átomo o átomos que tienen una masa atómica o número másico que difiere de la masa atómica o el número másico del átomo que aparece habitualmente de manera natural. Los ejemplos de isótopos que están disponibles comercialmente de manera fácil y que pueden incorporarse en un compuesto de fórmula I mediante métodos bien conocidos incluyen los isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, por ejemplo ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente.

25 Se pretende que un compuesto de fórmula I, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de ellos que contiene uno o más de los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos formen parte de la presente invención. Un compuesto de fórmula I marcado con isótopo puede usarse de varias formas beneficiosas. Por ejemplo, un compuesto de fórmula I marcado con isótopo en el que se ha incorporado, por ejemplo, un radioisótopo, tal como ^3H o ^{14}C , es adecuado para ensayos de distribución tisular de sustrato y/o medicamento. Estos radioisótopos, es decir tritio (^3H) y carbono-14 (^{14}C), se prefieren particularmente debido a la preparación sencilla y a la excelente capacidad de detección. La incorporación de isótopos más pesados, por ejemplo deuterio (^2H), en un compuesto de fórmula I tiene ventajas terapéuticas debido a la mayor estabilidad metabólica de este compuesto marcado con isótopo. La mayor estabilidad metabólica se traduce directamente en una semivida *in vivo* aumentada o en menores dosificaciones, que en la mayoría de las circunstancias representaría una realización preferida de la presente invención. Un compuesto de fórmula I marcado con isótopo puede prepararse habitualmente llevando a cabo los procedimientos dados a conocer en los esquemas de síntesis y la descripción relacionada, en la parte de ejemplos y en la parte de preparación del presente texto, reemplazando un reactante no marcado con isótopo por un reactante marcado con isótopo fácilmente disponible.

40 El deuterio (^2H) también puede incorporarse en un compuesto de fórmula I para el fin de manipular el metabolismo oxidativo del compuesto mediante el efecto isotópico cinético primario. El efecto isotópico cinético primario es un cambio en la velocidad de una reacción química que resulta del intercambio de núcleos isotópicos, que a su vez se produce por el cambio en las energías de estado fundamental necesarias para la formación de enlaces covalentes tras este intercambio isotópico. El intercambio de un isótopo más pesado habitualmente da como resultado una disminución de la energía de estado fundamental para un enlace químico y así produce una reducción en la velocidad de la rotura de enlace limitante de la velocidad. Si la rotura de enlace se produce en o en las proximidades de una región de punto de silla a lo largo de la coordenada de una reacción de múltiples productos, la razón de distribución de productos puede alterarse sustancialmente. Como explicación: si se une deuterio a un átomo de carbono en una posición no intercambiable, son típicas diferencias de velocidad de $k_M/k_D = 2-7$. Si esta diferencia de velocidad se aplica satisfactoriamente a un compuesto de fórmula I que es propenso a oxidación, el perfil de este compuesto *in vivo* puede modificarse drásticamente y dar como resultado propiedades farmacocinéticas mejoradas.

55 Cuando se descubren y desarrollan agentes terapéuticos, el experto en la técnica intenta optimizar parámetros farmacocinéticos mientras se conservan propiedades *in vitro* deseables. Es razonable suponer que muchos compuestos con malos perfiles farmacocinéticos son propensos a metabolismo oxidativo. Ensayos microsómicos hepáticos *in vitro* actualmente disponibles proporcionan información valiosa sobre el transcurso del metabolismo oxidativo de este tipo, lo que a su vez permite el diseño racional de compuestos de fórmula I deuterados con estabilidad mejorada a través de la resistencia a tal metabolismo oxidativo. De ese modo se obtienen mejoras significativas en los perfiles farmacocinéticos de los compuestos de fórmula I, y pueden expresarse cuantitativamente en cuanto a aumentos en la semivida *in vivo* ($t/2$), la concentración en el efecto terapéutico máximo ($C_{\text{máx}}$), el área bajo la curva de respuesta a la dosis (AUC), y F; y en cuanto a aclaramiento, dosis y costes

de materiales reducidos.

Se pretende que lo siguiente ilustre lo que antecede: se prepara un compuesto de fórmula I que tiene múltiples sitios posibles de ataque para el metabolismo oxidativo, por ejemplo átomos de hidrógeno bencílico y átomos de hidrógeno unidos a un átomo de nitrógeno, como una serie de análogos en los que diversas combinaciones de átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de deuterio, de manera que algunos, la mayor parte o todos estos átomos de hidrógeno se han reemplazado por átomos de deuterio. Las determinaciones de semivida permiten la determinación favorable y precisa del grado en que ha aumentado la mejora en la resistencia al metabolismo oxidativo. De esta forma, se determina que la semivida del compuesto original puede prolongarse en hasta el 100% como resultado del intercambio deuterio-hidrógeno de este tipo.

El intercambio deuterio-hidrógeno en un compuesto de fórmula I también puede usarse para lograr una modificación favorable del espectro de metabolitos del compuesto de partida con el fin de disminuir o eliminar metabolitos tóxicos no deseados. Por ejemplo, si surge un metabolito tóxico a través de escisión oxidativa del enlace carbono-hidrógeno (C-H), puede suponerse de manera razonable que el análogo deuterado disminuirá enormemente o eliminará la producción del metabolito no deseado, incluso si la oxidación particular no es una etapa determinante de la velocidad. Puede encontrarse información adicional sobre el estado de la técnica con respecto al intercambio de deuterio-hidrógeno, por ejemplo en Hanzlik *et al.*, J. Org. Chem. 55, 3992-3997, 1990, Reider *et al.*, J. Org. Chem. 52, 3326-3334, 1987, Foster, Adv. Drug Res. 14, 1-40, 1985, Gillette *et al.*, Biochemistry 33(10) 2927-2937, 1994, y Jarman *et al.* Carcinogenesis 16(4), 683-688, 1993.

La invención se refiere además a medicamentos que comprenden al menos un compuesto de fórmula I y/o sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, y opcionalmente excipientes y/o adyuvantes.

Las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosificación, que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosificación. Una unidad de este tipo puede comprender por ejemplo de 0,5 mg a 1 g, preferiblemente de 1 mg a 700 mg, de manera particularmente preferible de 5 mg a 100 mg de un compuesto según la invención, dependiendo del estado tratado, del método de administración y la edad, el peso y estado del paciente, o formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosificación, que comprenden una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosificación. Formulaciones de unidades de dosificación preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o dosis parcial, como se indicó anteriormente, o una fracción correspondiente de la misma de un principio activo. Además, las formulaciones farmacéuticas de este tipo pueden prepararse usando un procedimiento conocido en general en la técnica farmacéutica.

Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para su administración mediante cualquier método adecuado, por ejemplo, mediante métodos orales (incluyendo bucales o sublinguales), rectales, nasales, tópicos (incluyendo bucales, sublinguales o transdérmicos), vaginales o parenterales (incluyendo subcutáneos, intramusculares, intravenosos o intradérmicos). Las formulaciones de este tipo pueden prepararse usando todos los procedimientos conocidos en la técnica farmacéutica, por ejemplo, combinando el principio activo con el o los excipiente(s) o adyuvante(s).

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración oral pueden administrarse como unidades independientes, tales como, por ejemplo cápsulas o comprimidos; polvos o granulados; disoluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas o alimentos de espuma comestibles; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

Por tanto, por ejemplo, en el caso de la administración oral en forma de un comprimido o una cápsula, el componente de principio activo puede combinarse con un excipiente inerte oral, no tóxico y farmacéuticamente aceptable tal como, por ejemplo, etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos se preparan triturando el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un excipiente farmacéutico triturado de manera similar tal como, por ejemplo, un hidrato de carbono comestible tal como, por ejemplo, almidón o manitol. Asimismo puede estar presente un aroma, conservante, dispersante y colorante.

Se producen cápsulas preparando una mezcla de polvo tal como se describió anteriormente y llenando cubiertas de gelatina conformadas con la misma. Pueden añadirse deslizantes y lubricantes, tales como, por ejemplo, ácido silícico altamente disperso, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida, a la mezcla de polvo antes de la operación de llenado. Asimismo, puede añadirse un disgregante o solubilizante, tal como, por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio, para mejorar la disponibilidad del medicamento después de haberse tomado la cápsula.

Además, si se desea o es necesario, asimismo pueden incorporarse en la mezcla aglutinantes, lubricantes y disgregantes adecuados así como colorantes. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares

naturales, tales como, por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, edulcorantes producidos a partir de maíz, caucho natural y sintético, tal como, por ejemplo, goma arábica, goma tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes incluyen, sin restringirse a los mismos, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla de polvo, granulando o prensando en seco la mezcla, añadiendo un lubricante y un disgregante y prensando toda la mezcla para dar comprimidos. Se prepara una mezcla de polvo mezclando el compuesto triturado de manera adecuada con un diluyente o una base, tal como se describió anteriormente, y opcionalmente con un aglutinante, tal como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de la disolución, tal como, por ejemplo, parafina, un acelerador de la absorción, tal como, por ejemplo, una sal cuaternaria, y/o un absorbente, tal como, por ejemplo, bentonita, caolín o fosfato de dicalcio. La mezcla de polvo puede granularse humectándola con un aglutinante, tal como, por ejemplo, almíbar, pasta de almidón, mucílago de goma arábica o disoluciones de celulosa o materiales poliméricos y prensándola a través de un tamiz. Como alternativa a la granulación, la mezcla de polvo puede hacerse pasar a través de una máquina de preparación de comprimidos, proporcionando trozos de conformación no uniforme que se descomponen para formar gránulos. Los gránulos pueden lubricarse mediante la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral para impedir la adhesión a los moldes de colada de comprimido. Entonces se prensa la mezcla lubricada para dar comprimidos. También pueden combinarse los principios activos con un excipiente inerte que fluye libremente y luego prensarse directamente para dar comprimidos sin llevar a cabo las etapas de granulación o prensado en seco. Puede estar presente una capa protectora transparente u opaca que consiste en una capa de sellado de goma laca, una capa de azúcar o material polimérico y una capa de brillo de cera. Pueden añadirse colorantes a estos recubrimientos para poder diferenciar entre diferentes unidades de dosificación.

Pueden prepararse líquidos orales, tales como, por ejemplo, disolución, jarabes y elixires, en forma de unidades de dosificación de modo que una cantidad dada comprende una cantidad especificada previamente del compuesto. Pueden prepararse jarabes disolviendo el compuesto en una disolución acuosa con un aroma adecuado, mientras que se preparan elixires usando un vehículo alcohólico no tóxico. Pueden formularse suspensiones mediante dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. Asimismo, pueden añadirse solubilizantes y emulsionantes, tales como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de polioxietileno-sorbitol, conservantes, aditivos de aroma, tales como, por ejemplo, aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina, u otros edulcorantes artificiales y similares.

Las formulaciones de unidad de dosificación para administración oral, si se desea, pueden encapsularse en microcápsulas. La formulación también puede prepararse de tal manera que la liberación se prolongue o se retarde, tal como, por ejemplo, recubriendo o incluyendo material particulado en polímeros, cera y similares.

Los compuestos de fórmula (I) y sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de los mismos también pueden administrarse en forma de sistemas de administración en liposomas, tales como, por ejemplo, vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Pueden formarse liposomas a partir de diversos fosfolípidos, tales como, por ejemplo, colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de fórmula (I) y sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de los mismos también pueden administrarse usando anticuerpos monoclonales como portadores individuales con los que se acoplan las moléculas del compuesto. Los compuestos también pueden acoplarse con polímeros solubles como portadores de medicamentos dirigidos. Tales polímeros pueden englobar polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropil-metacrilamidofenol, polihidroxietil-aspartamidofenol o poli(óxido de etileno)-polilisina, sustituidos con radicales palmitoílo. Los compuestos pueden acoplarse además con una clase de polímeros biodegradables que son adecuados para lograr la liberación controlada de un medicamento, por ejemplo poli(ácido láctico), poli-épsilon-caprolactona, poli(ácido hidroxibutírico), poli-ortoésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque anfipáticos o reticulados de hidrogeles.

Pueden administrarse formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración transdérmica como emplastos independientes para el contacto estrecho y prolongado con la epidermis del receptor. Por tanto, por ejemplo, el principio activo puede administrarse desde el emplasto mediante iontoforesis, tal como se describe en términos generales en Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).

Pueden formularse compuestos farmacéuticos adaptados para administración tópica como pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, disoluciones, pastas, geles, pulverizaciones, aerosoles o aceites.

Para el tratamiento del tejido ocular u otros tejidos externos, por ejemplo la boca y la piel, las formulaciones se aplican preferiblemente como pomada o crema tópica. En el caso de formulación para dar una pomada, el principio activo puede emplearse con una base de crema o bien parafínica o bien miscible en agua. Alternativamente, el principio activo puede formularse para dar una crema con la base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración tópica al ojo incluyen colirios, en los que el principio activo se disuelve o se suspende en un portador adecuado, en particular un disolvente acuoso.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración tópica en la boca engloban pastillas para chupar, pastillas y colutorios.

- 5 Pueden administrarse formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración rectal en forma de supositorios o enemas.

10 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración nasal en las que la sustancia portadora es un sólido comprenden un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 20-500 micrómetros, que se administra de la manera en la que se toma el rapé, es decir mediante inhalación rápida a través de las fosas nasales desde un recipiente que contiene el polvo mantenido cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas para administración como pulverización nasal o gotas nasales con un líquido como sustancia portadora engloban disoluciones de principio activo en agua o aceite.

15 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración mediante inhalación engloban nebulizaciones o polvos finamente particulados, que pueden generarse mediante diversos tipos de dispensadores presurizados con aerosoles, nebulizadores o insufladores.

Pueden administrarse formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración vaginal como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de pulverización.

20 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral incluyen disoluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas que comprenden antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos, por medio de los cuales se hace que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor que va a tratarse; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas, que pueden comprender medios de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden administrarse en recipientes de dosis única o dosis múltiples, por ejemplo ampollas y viales sellados, y almacenarse en estado secado por congelación (liofilizado), de modo que sólo es necesaria la adición del líquido portador estéril, por ejemplo agua para fines de inyección, inmediatamente antes de su uso. Pueden prepararse disoluciones y suspensiones para inyección preparadas según la fórmula a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos.

No hace falta decir que, además de los constituyentes antes mencionados particularmente, las formulaciones también pueden comprender otros agentes habituales en la técnica con respecto al tipo de formulación; por tanto, por ejemplo, las formulaciones que son adecuadas para administración oral pueden comprender aromas.

30 Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I depende de varios factores, incluyendo, por ejemplo, la edad y el peso del animal, el estado patológico preciso que requiere tratamiento, y su gravedad, la naturaleza de la formulación y el método de administración, y la determina en última instancia el médico o veterinario del tratamiento. Sin embargo, una cantidad eficaz de un compuesto está generalmente en el intervalo de desde 0,1 hasta 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) al día y particularmente en el intervalo normalmente de desde 1 hasta 10 mg/kg de peso corporal al día. Por tanto, la cantidad real al día para un mamífero adulto que pesa 70 kg es habitualmente de entre 70 y 700 mg, en la que esta cantidad puede administrarse como una dosis individual al día o habitualmente en una serie de dosis parciales (tal como, por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) al día, de modo que la dosis diaria total sea la misma. Puede determinarse una cantidad eficaz de una sal, un solvato, tautómero y estereoisómero del mismo como la fracción de la cantidad eficaz del compuesto *per se*. Puede suponerse que dosis similares son adecuadas para el tratamiento de otros estados mencionados anteriormente.

Los compuestos de fórmula I dados a conocer pueden administrarse en combinación con otros agentes terapéuticos conocidos incluyendo agentes para el tratamiento de AR (artritis reumatoide). Tal como se usa en el presente documento, el término "agentes para el tratamiento de AR" se refiere a cualquier agente que se administra a un paciente con AR para los fines de tratar la AR.

45 Los siguientes medicamentos se combinan preferiblemente, pero no exclusivamente, con los compuestos de fórmula I:

1. AINE (fármacos antiinflamatorios no esteroideos) y analgésicos
2. Glucocorticoides (dosis orales bajas)
3. Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) convencionales

50 - Metotrexato

- Leflunomida
- Sulfasalazina
- Hidroxicloroquina
- Azatioprina

- 5
- Ciclosporina
 - Minociclina
 - Oro

4. Modificadores de la respuesta biológica MRB) --> moléculas diana/células inmunitarias implicadas en el proceso inflamatorio, e incluyen los siguientes agentes:

- 10
- Inhibidores de TNF
 - etanercept (Enbrel)
 - infliximab (Remicade)
 - adalimumab (Humira)
 - Terapia dirigida a células B

- 15
- rituximab (Rituxan)
 - Inhibidor de la señal de coactivación de células T/células B
 - abatacept (Orencia)
 - Antagonista del receptor de IL-1
 - anakinra (Kineret)

	MECANISMO DE ACCIÓN
Golimumab	Anticuerpo monoclonal completamente humanizado frente a TNF
Certolizumab pegol	Agente anti-TNF con sólo la parte de Fab unida al polietilenglicol
Tocilizumab	Anticuerpo monoclonal humanizado anti-IL-6 que se une al receptor de IL-6 soluble y que se expresa en la membrana
Ocrelizumab	Anticuerpo anti-CD20 humanizado de segunda generación que reduce las células B
Ofatumumab	Anticuerpo monoclonal humano IgG1 anti-CD20
Denosumab	Anticuerpo monoclonal completamente humanizado que se une a e inhibe el activador de receptor para el ligando del factor nuclear κ B
TRU-015	Nueva clase de agentes terapéuticos proteicos dirigidos a CD20
Moléculas pequeñas orales (inhibidores de JAK, Syk, MAP cinasa)	Dianas citoplasmáticas
Tolerógenos (dnaJP1)	Inmunoterapia basada en tolerización de células B

- 20
- Un tratamiento combinado de este tipo puede lograrse con la ayuda de la dispensación simultánea, consecutiva o independiente de componentes individuales del tratamiento. Los productos de combinación de este tipo emplean los compuestos según la invención.

La invención se refiere además a medicamentos que comprenden al menos un compuesto de fórmula I y/o sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, y al menos un principio activo de medicamento adicional.

- 25
- La invención se refiere también a un conjunto (kit) que consiste en paquetes independientes de

(a) una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I y/o sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones,

y

(b) una cantidad eficaz de un principio activo de medicamento adicional.

5 El conjunto comprende recipientes adecuados, tales como cajas, frascos individuales, bolsas o ampollas. El conjunto puede comprender por ejemplo ampollas independientes, que contienen cada una, una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I y/o sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, y una cantidad eficaz de un principio activo de medicamento adicional en forma disuelta o liofilizada.

10 “Tratar” tal como se usa en el presente documento, significa un alivio, en su totalidad o en parte, de los síntomas asociados con un trastorno o una enfermedad, o la ralentización, o detención de la progresión o el empeoramiento adicional de esos síntomas, o la prevención o profilaxis de la enfermedad o el trastorno en un sujeto que corre el riesgo de desarrollar la enfermedad o el trastorno.

15 El término “cantidad eficaz” en relación con un compuesto de fórmula (I) puede significar una cantidad que puede aliviar, en su totalidad o en parte, los síntomas asociados con un trastorno o una enfermedad, o ralentizar o detener la progresión o empeoramiento adicional de esos síntomas, o prevenir o proporcionar profilaxis para la enfermedad o el trastorno en un sujeto que tiene o corre el riesgo de desarrollar una enfermedad dada a conocer en el presente documento, tal como estados inflamatorios, estados inmunológicos, cáncer, estados metabólicos, estados neurodegenerativos, infecciones crónicas o estados que pueden tratarse o prevenirse mediante la inhibición de un cinasa o una ruta de cinasa, en una realización, la ruta de GCN2. En otra realización, esto se refiere a estados que pueden tratarse o prevenirse mediante la inhibición de una cinasa o una ruta de cinasa, del grupo de GCN2, FMS (CSF1R); FLT3 o FLT4 o combinaciones de los mismos. En una realización, una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) es una cantidad que inhibe una cinasa en una célula, tal como, por ejemplo, *in vitro* o *in vivo*. En algunas realizaciones, la cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I) inhibe la cinasa en una célula en el 10%, el 20%, el 30%, el 40%, el 50%, el 60%, el 70%, el 80%, el 90% o el 99%, en comparación con la actividad de la cinasa en una célula no tratada. La cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I), por ejemplo en una composición farmacéutica, puede estar en un nivel que ejercerá el efecto deseado; por ejemplo, de aproximadamente 0,005 mg/kg de peso corporal de un sujeto a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal de un sujeto en dosificación unitaria tanto para administración oral como parenteral.

30 Uso

Los presentes compuestos son adecuados como principios activos farmacéuticos para mamíferos, especialmente para seres humanos, en el tratamiento de enfermedades inmunomoduladoras y de respuesta a estrés inducidas por cinasas. Estas enfermedades incluyen tumores malignos neoplásicos incluyendo, pero sin limitarse a, cánceres de tumores sólidos, cánceres del sistema linfático o circulatorio, la proliferación de células tumorales, neovascularización (o angiogénesis) patológica que promueve el crecimiento de tumores sólidos, enfermedades neurodegenerativas (Alzheimer, trastornos centrales desmielinizantes, esclerosis múltiple y similares), trastornos relacionados con el sistema inmunitario como artritis, psoriasis, lupus, u otras enfermedades autoinmunitarias así como infecciones crónicas.

40 La presente invención engloba el uso de los compuestos de fórmula I y/o sales y solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de cáncer. Carcinomas preferidos para el tratamiento se originan del grupo de carcinoma cerebral, carcinoma del aparato genitourinario, carcinoma del sistema linfático, carcinoma de estómago, carcinoma de laringe y carcinoma de pulmón. Un grupo adicional de formas preferidas de cáncer son leucemia monocítica, adenocarcinoma de pulmón, carcinomas de pulmón de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastomas, melanomas y carcinoma de mama.

45 Un grupo adicional de formas preferidas de cáncer incluyen, pero no se limitan a, cáncer cervicouterino, neuroblastoma, cáncer de testículo, macroglobulinemia y sarcomas.

También está englobado el uso de los compuestos según la reivindicación 1 según la invención y/o sales y solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de un trastorno neurológico, particularmente una enfermedad neurodegenerativa, por ejemplo una enfermedad provocada por degeneración axonal o por la deposición de placas de proteína. Las enfermedades neurodegenerativas incluyen, por ejemplo, trastornos centrales desmielinizantes, tales como esclerosis múltiple, mielitis transversa aguda, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob o enfermedad de Alzheimer.

Además está englobado el uso de los compuestos según la reivindicación 1 según la invención y/o sales y solvatos

fisiológicamente aceptables de los mismos para la preparación de un medicamento para el tratamiento de infecciones crónicas. Una infección crónica de este tipo podría referirse a parásitos como *Leishmania*, a lepra o a infección viral por VIH y similares.

5 Además está englobado el uso de los compuestos según la reivindicación 1 según la invención y/o sales y solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad en la que está involucrada la angiogénesis.

Una enfermedad de este tipo en la que está involucrada la angiogénesis es una enfermedad ocular, tal como vascularización de la retina, retinopatía diabética, degeneración macular asociada con la edad y similares.

10 La presente invención engloba el uso de los compuestos de fórmula I y/o sales y solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de trastorno relacionado con el sistema inmunitario como espondilitis anquilosante, artritis, anemia aplásica, enfermedad de Behcet, diabetes mellitus tipo 1, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedad de Graves, anemia hemolítica autoinmunitaria, granulomatosis de Wegener, síndrome de hiper-IgE, púrpura trombocitopénica idiopática, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, miastenia grave, psoriasis y lupus, entre otras enfermedades autoinmunitarias. También podrían usarse para tratar el rechazo de órganos, rechazo de trasplante de médula ósea, rechazo de trasplante de médula ósea no mieloablatoivo, injerto de médula ósea aumentado después de regímenes de acondicionamiento no mieloablatoivo, y combinaciones de los mismos

20 También está englobado el uso de los compuestos de fórmula I y/o sales y solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad inmunomoduladora o de respuesta a estrés inducida por cinasas o un estado inmunomodulador o de respuesta a estrés inducido por cinasas en un mamífero, en el que para este método se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la invención a un mamífero enfermo que necesita tal tratamiento. La cantidad terapéutica varía según la enfermedad específica y puede determinarla el experto en la técnica sin un esfuerzo excesivo.

25 La presente invención también engloba el uso de compuestos de fórmula I y/o sales y solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de vascularización de la retina.

30 La expresión “enfermedades o estados inmunomoduladores o de respuesta a estrés inducidos por cinasas” se refiere a estados patológicos que dependen de la actividad de una o más cinasas inmunomoduladoras o de respuesta a estrés. Las cinasas inmunomoduladoras o de respuesta a estrés participan o bien directa o bien indirectamente en las rutas de transducción de señales de una variedad de actividades celulares, incluyendo proliferación, adhesión y migración y diferenciación. Las enfermedades asociadas con actividad cinasa inmunomoduladora o de respuesta a estrés incluyen tumores malignos neoplásicos (cánceres de tumores sólidos, cánceres del sistema linfático o circulatorio y similares), de enfermedades neurodegenerativas, trastornos relacionados con el sistema inmunitario como artritis, psoriasis, lupus, esclerosis múltiple u otras enfermedades autoinmunitarias así como infecciones crónicas.

40 La presente invención se refiere específicamente a compuestos de fórmula I y sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, para el uso para el tratamiento de enfermedades en las que la inhibición, regulación y/o inhibición de la modulación de GCN2 desempeña un papel.

La presente invención se refiere específicamente a compuestos de fórmula I y sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, para el uso para la inhibición de GCN2.

45 La presente invención se refiere específicamente a compuestos de fórmula I y sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, para el uso para el tratamiento de tumores malignos neoplásicos (cánceres de tumores sólidos, cánceres del sistema linfático o circulatorio y similares), de enfermedades neurodegenerativas, trastornos relacionados con el sistema inmunitario como artritis, psoriasis, lupus, esclerosis múltiple u otras enfermedades autoinmunitarias así como infecciones crónicas.

50 Se da preferencia especial al uso para el tratamiento de una enfermedad en la que la enfermedad es un tumor maligno neoplásico.

Los tumores malignos neoplásicos se selecciona preferiblemente del grupo de tumores del pulmón, el epitelio escamoso, la vejiga, el estómago, los riñones, de cabeza y cuello, el esófago, el cuello uterino, la tiroides, el

intestino, el hígado, el cerebro, la próstata, el aparato genitourinario, el sistema linfático, el estómago y/o la laringe.

Los tumores malignos neoplásicos se seleccionan además preferiblemente del grupo de adenocarcinoma de pulmón, carcinomas de pulmón de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastomas, carcinoma de colon y carcinoma de mama.

- 5 Además se da preferencia al uso para el tratamiento de tumores malignos neoplásicos del sistema circulatorio e inmunitario, preferiblemente para el tratamiento de un tumor seleccionado del grupo de leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfática aguda y/o leucemia linfática crónica.

10 La presente invención se refiere específicamente a métodos para tratar o prevenir un estado inflamatorio, estado inmunológico, estado autoinmunitario, estado alérgico, estado reumático, estado trombótico, cáncer, infección, enfermedad neurodegenerativa, enfermedad neuroinflamatoria, enfermedad cardiovascular o estado metabólico, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I o una sal, un tautómero, estereoisómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 En otro aspecto se proporcionan en el presente documento métodos de inhibición de una cinasa en una célula que expresa dicha cinasa, que comprende poner en contacto dicha célula con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I o una sal, un tautómero, estereoisómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, la cinasa es GCN2 o mutantes o isoformas de la misma, o combinaciones de dos o más de los mismos.

20 Los estados inmunológicos representativos para los que los compuestos de fórmula I son útiles para su tratamiento o prevención incluyen, pero no se limitan a, síndrome de Behcet, enfermedades mastocíticas no alérgicas (por ejemplo, mastocitosis y tratamiento de anafilaxia), espondilitis anquilosante, osteoartritis, artritis reumatoide (RA), esclerosis múltiple, lupus, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, miastenia grave, enfermedad de Graves, rechazo de trasplante, rechazo de trasplante humoral, rechazo de trasplante no humoral, rechazo de trasplante celular, púrpura trombocitopénica inmunitaria (PTI), púrpura trombocitopénica idiopática, diabetes, respuesta inmunológica a infestación bacteriana, parasitaria o helmíntica o infección viral, eccema, dermatitis, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedad de Goodpasture, enfermedad hemolítica del recién nacido, anemia hemolítica autoinmunitaria, síndrome antifosfolípido, vasculitis asociada a ANCA, síndrome de Churg-Strauss, granulomatosis de Wegener, pénfigo vulgar, enfermedad del suero, crioglobulinemia mixta, neuropatía periférica asociada con anticuerpo IgM, poliangiítis microscópica, tiroiditis de Hashimoto, síndrome de Sjogren, estados fibrosantes (tales como los dependientes de los sistemas inmunitarios innato o adaptativo o células del mesénquima local) o cirrosis biliar primaria.

30 Los estados autoinmunitarios representativos para los que los compuestos de fórmula I son útiles para su tratamiento o prevención incluyen, pero no se limitan a, anemia hemolítica autoinmunitaria (A1HA), síndrome de Behcet, enfermedad de Crohn, diabetes tipo I, enfermedad de Goodpasture, enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto, púrpura trombocitopénica idiopática, lupus, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, miastenia grave, pénfigo vulgar, cirrosis biliar primaria, artritis reumatoide, esclerodermia, síndrome de Sjogren, colitis ulcerosa o granulomatosis de Wegener.

35 Los estados alérgicos representativos para los que los compuestos de fórmula I son útiles para su tratamiento o prevención incluyen, pero no se limitan a, anafilaxia, fiebre del heno, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica, asma alérgica, dermatitis atópica, eccema, urticaria, trastornos mucosos, trastornos tisulares y determinados trastornos gastrointestinales.

40 Los estados reumáticos representativos para los que los compuestos de fórmula I son útiles para su tratamiento o prevención incluyen, pero no se limitan a, artritis reumatoide, gota, espondilitis anquilosante u osteoartritis.

45 Los estados inflamatorios representativos para los que los compuestos de fórmula I son útiles para su tratamiento o prevención incluyen, pero no se limitan a, vasculitis no asociada con ANCA (autoanticuerpo frente al citoplasma de neutrófilos) (por ejemplo, en la que la función de GCN2 está asociada con adhesión, diapédesis y/o activación de neutrófilos), psoriasis, asma, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, urticaria crónica, habones, anafilaxia, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome del intestino irritable, gota, enfermedad de Crohn, colitis mucosa, colitis ulcerosa, alergia a antígenos intestinales (tal como celiacía), diabetes (por ejemplo, diabetes tipo I y diabetes tipo II) y obesidad. En algunas realizaciones, el estado inflamatorio es un estado dermatológico, tal como, por ejemplo, psoriasis, urticaria, habones, eccema, esclerodermia o dermatitis. En otras realizaciones, el estado inflamatorio es un estado pulmonar inflamatorio, tal como, por ejemplo, asma, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), o síndrome de dificultad respiratoria aguda/del adulto (SDRA). En otras realizaciones, el estado inflamatorio es un estado gastrointestinal, tal como, por ejemplo, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria del intestino idiopática, síndrome del intestino irritable o colon espástico.

Las infecciones representativas para las que los compuestos de fórmula I son útiles para su tratamiento o prevención incluyen, pero no se limitan a, infecciones bacterianas, parasitarias, priónicas, virales o infestación helmíntica.

5 Los cánceres representativos para los que los compuestos de fórmula I son útiles para su tratamiento o prevención incluyen, pero no se limitan a, cáncer de la cabeza, cuello, ojo, boca, garganta, esófago, bronquio, laringe, faringe, tórax, huesos, pulmón, colon, recto, estómago, próstata, vejiga urinaria, uterino, de cuello uterino, mama, ovarios, testículos u otros órganos reproductores, piel, tiroides, sangre, ganglios linfáticos, riñón, hígado, páncreas, cerebro, sistema nervioso central, tumores sólidos y tumores de transmisión hemática.

10 Las enfermedades cardiovasculares representativas para las que los compuestos de fórmula I son útiles para su tratamiento o prevención incluyen, pero no se limitan a, reestenosis, aterosclerosis y sus consecuencias tales como accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, daño isquémico al corazón, pulmón, intestino, riñón, hígado, páncreas, bazo o cerebro.

15 Los estados metabólicos representativos para los que los compuestos de fórmula I son útiles para su tratamiento o prevención incluyen, pero no se limitan a, obesidad y diabetes (por ejemplo, diabetes tipo I y II). En una realización particular, se proporcionan en el presente documento métodos para el tratamiento o la prevención de resistencia a la insulina. En determinadas realizaciones, en el presente documento se proporcionan métodos para el tratamiento o la prevención de resistencia a la insulina que conduce a diabetes (por ejemplo, diabetes tipo II). En otra realización, en el presente documento se proporcionan métodos para el tratamiento o la prevención de síndrome X o síndrome metabólico. En otra realización, en el presente documento se proporcionan métodos para el tratamiento o la
20 prevención de diabetes tipo II, diabetes tipo I, diabetes tipo I de aparición lenta, diabetes insípida (por ejemplo, diabetes insípida neurogénica, diabetes insípida nefrogénica, diabetes insípida dipsogénica o diabetes insípida gestacional), diabetes mellitus, diabetes mellitus gestacional, síndrome del ovario poliquístico, diabetes de aparición en la madurez, diabetes juvenil, diabetes insulino dependiente, diabetes no insulino dependiente, diabetes relacionada con malnutrición, diabetes con tendencia a la cetosis, prediabetes (por ejemplo, metabolismo de la
25 glucosa afectado), diabetes relacionada con fibrosis quística, hemocromatosis y diabetes resistente a la cetosis.

Las enfermedades neurodegenerativas y neuroinflamatorias representativas para las que los compuestos de fórmula I son útiles para su tratamiento o prevención incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, daño y encefalitis viral (por ejemplo, VIH) o asociados a bacterias.

30 En otra realización, en el presente documento también se dan a conocer métodos para el tratamiento o la prevención de enfermedades y trastornos fibróticos. En una realización particular, en el presente documento se proporcionan métodos para el tratamiento o la prevención de fibrosis pulmonar idiopática, mielofibrosis, fibrosis hepática, esteatofibrosis y esteatohepatitis.

35 En otra realización, en el presente documento también se dan a conocer métodos para el tratamiento o la prevención de enfermedades asociadas con acontecimientos tromboticos tales como, pero sin limitarse a, aterosclerosis, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular isquémico.

40 La presente invención se refiere específicamente a compuestos de fórmula I y sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, para el uso para el tratamiento y/o la prevención de estados inflamatorios, estados inmunológicos, estados autoinmunitarios, estados alérgicos, estados reumáticos, estados tromboticos, cáncer, infecciones, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades neuroinflamatorias, enfermedades cardiovasculares y estados metabólicos, comprendiendo los métodos administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto según la reivindicación 1.

45 Además, la presente invención se refiere específicamente a compuestos para el uso para el tratamiento y/o la prevención de cáncer, en el que el cáncer que va a tratarse es un tumor sólido o un tumor del sistema circulatorio e inmunitario.

Además, la presente invención se refiere específicamente a compuestos, para el uso para el tratamiento y/o la prevención de cáncer, en el que el tumor se origina del grupo de leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfática aguda y/o leucemia linfática crónica.

50 Además, la presente invención se refiere específicamente a compuestos, para el uso para el tratamiento y/o la prevención de cáncer, en el que el tumor sólido se origina del grupo de tumores del epitelio, la vejiga, el estómago, los riñones, de cabeza y cuello, el esófago, el cuello uterino, la tiroides, el intestino, el hígado, el cerebro, la próstata, el aparato genitourinario, el sistema linfático, el estómago, la laringe, los huesos, incluyendo condrosarcoma y sarcoma de Ewing, células germinales, incluyendo tumores de tejido embrionario, y/o el pulmón, del grupo de leucemia monocítica, adenocarcinoma pulmonar, carcinomas pulmonares de células pequeñas, cáncer pancreático,

glioblastomas, neurofibroma, angiosarcoma, carcinoma de mama y/o melanoma maligno.

Además, la presente invención se refiere específicamente al uso en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades seleccionadas del grupo de artritis reumatoide, lupus sistémico, asma, esclerosis múltiple, osteoartritis, lesión isquémica, arteritis de células gigantes, enfermedad inflamatoria del intestino, diabetes, fibrosis quística, psoriasis, síndrome de Sjögren y rechazo de órganos trasplantados.

Además, la presente invención se refiere específicamente a compuestos para el uso para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades seleccionadas del grupo de enfermedad de Alzheimer, síndrome de Down, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis de tipo holandés, angiopatía amiloide cerebral, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, demencias frontotemporales, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson.

Además, la presente invención se refiere específicamente a compuestos para el uso para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades seleccionadas del grupo producido por *Leishmania*, micobacterias, incluyendo *M. leprae*, *M. tuberculosis* y/o *M. avium*, *Leishmania*, *Plasmodium*, virus de la inmunodeficiencia humana, virus de Epstein Barr, virus del herpes simples, virus de la hepatitis C.

Los compuestos de fórmula I dados a conocer pueden administrarse en combinación con otros agentes terapéuticos conocidos, incluyendo agentes anticancerígenos. Tal como se usa en el presente documento, el término "agente anticancerígeno" se refiere a cualquier agente que se administra a un paciente con cáncer con el propósito de tratar el cáncer.

El tratamiento anticancerígeno definido en el presente documento puede aplicarse como terapia individual o puede implicar, además del compuesto según la invención, una quimioterapia o radioterapia o cirugía convencional. Una quimioterapia de este tipo puede comprender una o más de las siguientes categorías de agentes antitumorales:

(i) agentes antiproliferativos/antineoplásicos/que dañan el ADN y combinaciones de los mismos, tal como se usan en la oncología médica, tales como agentes de alquilación (por ejemplo cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, melfalán, clorambucilo, busulfán y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo antifolatos, tales como fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, arabinósido de citosina, hidroxiaurea y gemcitabina); antibióticos antitumorales (por ejemplo antraciclinas, como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimetabólicos (por ejemplo alcaloides de la vinca, como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina, y taxoides, como taxol y taxotere); inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo epipodofilotoxinas, como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán, irinotecán y camptotecina) y agentes de diferenciación celular (por ejemplo ácido todo-trans-retinoico, ácido 13-cis-retinoico y fenretinida);

(ii) agentes citostáticos, tales como antiestrógenos (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), agentes que regulan por disminución el receptor de estrógenos (por ejemplo fulvestrant), antiandrógenos (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorelina y buserelina), progesteronas (por ejemplo acetato de megestrol), inhibidores de la aromatasas (por ejemplo como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de la 5 α -reductasa, tales como finasterida;

(iii) agentes que inhiben la invasión de células cancerosas (por ejemplo inhibidores de la metaloproteinasas, como marimastato, e inhibidores de la función del receptor de activador de plasminógeno de urocinasas);

(iv) inhibidores de la función de factor de crecimiento, por ejemplo tales inhibidores incluyen anticuerpos de factor de crecimiento, anticuerpos de receptor de factor de crecimiento (por ejemplo el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab [Herceptin™] y el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab [C225]), inhibidores de la farnesil transferasa, inhibidores de tirosina cinasa e inhibidores de serina/treonina cinasa, por ejemplo inhibidores de la familia de factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo inhibidores de las tirosina cinasas de la familia de EGFR, tales como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)-quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), por ejemplo inhibidores de la familia de factor de crecimiento derivado de plaquetas y por ejemplo inhibidores de la familia de factor de crecimiento de hepatocitos;

(v) agentes antiangiogénicos, tales como aquellos que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular (por ejemplo el anticuerpo anti-factor de crecimiento de células endoteliales vascular bevacizumab [Avastin™], compuestos como los dados a conocer en las solicitudes de patente internacional publicadas WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354) y compuestos que actúan mediante otros mecanismos (por ejemplo Linomide, inhibidores de la función integrina $\alpha\beta_3$ y angiostatina);

(vi) agentes que dañan los vasos, tales como combretastatina A4 y los compuestos dados a conocer en las

solicitudes de patente internacional WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;

(vii) terapias antisentido, por ejemplo aquellas que van dirigidas contra las dianas indicadas anteriormente, tal como ISIS 2503, un anticuerpo anti-Ras antisentido;

5 (viii) enfoques de terapia genética, incluyendo, por ejemplo, enfoques para sustituir genes aberrantes, tal como enfoques de p53 aberrante o de BRCA1 o BRCA2 aberrante, de GDEPT (terapia con profármaco enzimático dirigida a gen), tal como aquellas que usan la citosina desaminasa, timidina cinasa o una enzima nitrorreductasa bacteriana, y enfoques para aumentar la tolerancia del paciente frente a quimioterapia o radioterapia, tal como terapia génica de resistencia a múltiples fármacos;

10 y

(ix) enfoques de inmunoterapia, incluyendo, por ejemplo, enfoques *ex vivo* e *in vivo* para aumentar la inmunogenicidad de células tumorales de pacientes, tal como transfección con citocinas, tales como interleucina 2, interleucina 4 o factor estimulante de colonias de macrófagos y granulocitos, enfoques para reducir la anergia de células T, enfoques que usan células inmunitarias transfectadas, tales como células dendríticas transfectadas con citocina, enfoques que usan líneas de células tumorales transfectadas con citocina y enfoques que usan anticuerpos antiidiotípicos.

15 Preferiblemente, pero no exclusivamente, los medicamentos de la tabla 1 a continuación se combinan con los compuestos de fórmula I.

Tabla 1.		
Agentes alquilantes	ciclofosfamida busulfán ifosfamida melfalán hexametilmelamina tiotepa clorambucilo dacarbazina carmustina	lomustina procarbazona altretamina fosfato de estramustina mecloretamina estreptozocina temozolomida semustina
Agentes de platino	cisplatino oxaliplatino espiroplatino carboxifalatoplatino tetraplatino ormiplatino iproplatino	carboplatino ZD-0473 (AnorMED) lobaplatino (Aetema) satraplatino (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
Antimetabolitos	azacitidina gemcitabina capecitabina 5-fluorouracilo floxuridina 2-clorodesoxiadenosina 6-mercaptopurina 6-tioguanina citarabina 2-fluorodesoxicidina metotrexato idatrexato	tomudex trimetrexato desoxicoformicina fludarabina pentostatina raltitrexed hidroxiurea decitabina (SuperGen) clofarabina (Bioenvision) irofulveno (MGI Pharma) DMDC (Hoffmann-La Roche) etinilicidina (Taiho)

Tabla 1.		
Inhibidores de topoisomerasa	amsacrina epirubicina etopósido tenipósido o mitoxantrona irinotecán (CPT-11) 7-etil-10- hidroxicamptotecina topotecán Dexrazoxanet (TopoTarget) pixantrona (Novuspharma) análogo de rebecamicina (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharma)	rubitecán (SuperGen) mesilato de exatecán (Daiichi) Quinamed (ChemGenex) gimatecán (Sigma-Tau) diflomotecán (Beaufour- Ipsen) TAS-103 (Taiho) elsamitrucina (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)
Antibióticos antitumorales	dactinomicina (actinomicina D) doxorubicina (adriamicina) desoxirubicina valrubicina daunorubicina (daunomicina) epirubicina terarubicina idarubicina rubidazona plicamicina porfiromicina cianomorfolinodoxorubicina mitoxantrona (Novantrone)	amonafida azonafida antrapirazol oxantrazol losoxantrona sulfato de bleomicina (Blenoxane) ácido bleomicínico bleomicina A bleomicina B mitomicina C MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
Agentes antimetabólicos	paclitaxel docetaxel colchicina vinblastina vincristina vinorelbina vindesina dolastatina 10 (NCI) rizoxina (Fujisawa) mivobulina (Warner- Lambert) cemadotina (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) epotilona B (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) criptoficina 52 (Eli Lilly) vinflunina (Fabre) auristatina PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) taxoprexina (Protarga)	SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) combretastatina A4 (BMS) isohomohalicondrina-B (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-Paclitaxel (Enzon) AZ10992 (Asahi) !DN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) azaepotilona B (BMS) BNP-7787 (BioNumerik) CA-4-Prodrug (OXIGENE) dolastatina-10 (NrH) CA-4 (OXIGENE)
Inhibidores de aromatasa	aminoglutetimida letrozol anastrozol formestano	exemestano atamestano (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)

ES 2 579 981 T3

Tabla 1.		
Inhibidores de la timidilato sintasa	pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	notatrexed (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)
Antagonistas de ADN	trabectedina (PharmaMar) glufosfamida (Baxter International) albúmina + 32P (Isotope Solutions) timectacina (NewBiotics) edotreotida (Novartis)	mafosfamida (Baxter International) apazicuona (Spectrum Pharmaceuticals) O6-bencilguanina (Paligent)
Inhibidores de farnesil transferasa	arglabina (NuOncology Labs) lonafarnib (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Tipifarnib (Johnson & Johnson) alcohol perilífico (DOR BioPharma)
Inhibidores de bombas	CBT-1 (CBA Pharma) tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	triclóridrato de zosuquidar (Eli Lilly) dicitrato de biricodar (Vertex)
Inhibidores de histona acetil transferasa	tacedinalina (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	butirato de pivaloiloximetilo (Titan) depsipéptido (Fujisawa)
Inhibidores de metaloproteinasa Inhibidores de ribonucleósido reductasa	neovastato (Aeterna Laboratories) marimastato (British Biotech) maltolato de galio (Titan) triparina (Vion)	CMT-3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) tezacitabina (Aventis) didox (Molecules for Health)
Agonistas/antagonistas de TNF-alfa	virulizina (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	revimida (Celgene)
Antagonistas de receptor de endotelina A	atrasentano (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
Agonistas de receptor de ácido retinoico	fenretinida (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	alitreinoína (Ligand)
Inmunomoduladores	interferón oncófago (Antigenics) GMK (Progenics) vacuna de adenocarcinoma (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) vacunas de Synchronvax (CTL Immuno) vacuna de melanoma (CTL Immuno) vacuna de p21-RAS (Gem Vax)	terapia con dexosoma (Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) vacuna anticancerígena (Intercell) Norelin (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) !3-aletina (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)

Tabla 1.		
Agentes hormonales y antihormonales	<p>estrógenos estrógenos conjugados etinilestradiol clorotrianiseno idenestrol caproato de hidroxiprogesterona medroxiprogesterona testosterona propionato de testosterona fluoximesterona metiltestosterona dietilestilbestrol megestrol tamoxifeno toremofina dexametasona</p>	<p>prednisona metilprednisolona prednisolona aminoglutetimida leuprolida goserelina leuporelina bicalutamida flutamida octreotida nilutamida mitotano P-04 (Novogen) 2-metoxiestradiol (EntreMed) arzoxifeno (Eli Lilly)</p>
Agentes fotodinámicos	<p>talaporfina (Light Sciences) Theralux (Theratechnologies) motexafina-gadolinio (Pharmacyclics)</p>	<p>bacteriofeoforbida de Pd (Yeda) texafirina de lutecio (Pharmacyclics) hipericina</p>
Inhibidores de tirosina cinasa	<p>imatinib (Novartis) leflunomida (Sugen/ Pharmacia) ZD1839 (AstraZeneca) erlotinib (Oncogene Science) canertjnib (Pfizer) escualamina (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) vatalanib (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)</p>	<p>Kahalide F (PharmaMar) CEP-701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) fenoxodiol O trastuzumab (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)</p>
Diversos agentes	<p>SR-27897 (inhibidor de CCK-A, Sanofi-Synthelabo) tocladesina (agonista de AMP cíclico, Ribapharm) Alvocidib (inhibidor de CDK, Novartis) CV-247 (inhibidor de COX-2, Ivy Medical) P54 (inhibidor de COX-2, Phytopharm) CapCell™ (estimulante de CYP450, Bavarian Nordic) GCS-IOO (antagonista de gal3, GlycoGenesys) inmunógeno de G17DT (inhibidor de gastrina, Apton) efaproxiral (oxigenador, Allos Therapeutics) PI-88 (inhibidor de heparanasa, Progen) tesmilifeno (agonista de histamina, YM BioSciences)</p>	<p>BCX-1777 (inhibidor de PNP, BioCryst) ranpimasa (estimulante de ribonucleasa, Alfacell) Galarubicina (inhibidor de la síntesis de RN, Dong-A) tirapazamina (agente de reducción, SRI International) N-acetilcisteína (agente de reducción, Zambon) R-flurbiprofeno (inhibidor de NF- kappaB, Encore) 3CPA (inhibidor de NF-kappaB, Active Biotech) seocalcitol (agonista del receptor de vitamina D, Leo) 131-I-TM-601 (antagonista de ADN, TransMolecular) eflornitina (inhibidor de ODC, ILEX Oncology) ácido minodrónic</p>

Tabla 1.		
	histamina (agonista del receptor de histamina H2, Maxim) Tiazofurina, (inhibidor de IMPDH, Ribapharm) cilengtida (antagonista de integrina, Merck KGaA) SR-31747 (antagonista de IL-1, Sanofi-Synthelabo) CCI-779 (inhibidor de la mTOR-cinasa, Wyeth) Exisulind (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways) CP-461 (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways) AG-2037 (inhibidor de GART, Pfizer) WX-UK1 (inhibidor del activador de plasminógeno, Willex) PBI-1402 (estimulante de PMN, ProMetic LifeSciences) bortezomib (inhibidor de proteasoma, Millennium) SRL-172 (estimulante de células T, SR Pharma) TLK-286 (inhibidor de glutatión-S-transferasa, Telik) PT-100 (agonista del factor de crecimiento, Point Therapeutics) midostaurina (inhibidor de PKC, Novartis) briostatina-1 (estimulante de PKC, GPC Biotech) CDA-II (promotor de la apoptosis, Everlife) SDX-101 (promotor de la apoptosis, Salmedix) ceflatonina (promotor de la apoptosis, ChemGenex)	(inhibidor de osteoclastos, Yamanouchi) Indisulam (estimulante de p53, Eisai) aplidina (inhibidor de PPT, PharmaMar) rituximab (anticuerpo frente a CD20, Genentech) gemtuzumab (anticuerpo frente a CD33, Wyeth Ayerst) PG2 (promotor de la hematopoyesis, Pharmagenesis) Immunol™ (enjuague bucal de triclosano, Endo) triacetiluridina (profármaco de uridina, Wellstat) SN-4071 (agente antisarcoma, Signature BioScience) TransMID-107™ (Inmunotoxina, KS Biomedix) PCK-3145 (promotor de la apoptosis, Procyon) doranidazol (estimulador de la apoptosis, Pola) CHS-828 (agente citotóxico, Leo) ácido transretinoico (diferenciador, NIH) MX6 (promotor de la apoptosis, MAXIA) apomina (promotor de la apoptosis, ILEX Oncology) urocidina (promotor de la apoptosis, Bioniche) Ro-31-7453 (promotor de la apoptosis, La Roche) brostalicina (promotor de la apoptosis, Pharmacia)

Los compuestos de fórmula I dados a conocer y solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, pueden administrarse preferiblemente en combinación con inmunomoduladores, preferiblemente con anticuerpo anti-PDL-1- o IL-12.

5 Además, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I y sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, para el uso para la inhibición de Syk.

10 La presente invención se refiere específicamente a compuestos de fórmula I y sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, para el uso para el tratamiento de artritis reumatoide, lupus sistémico, asma, rinitis alérgica, PTI, esclerosis múltiple, leucemia, cáncer de mama, melanoma maligno.

15 La presente invención se refiere específicamente a métodos para tratar o prevenir un estado inflamatorio, estado inmunológico, estado autoinmunitario, estado alérgico, estado reumático, estado trombótico, cáncer, infección, enfermedad neurodegenerativa, enfermedad neuroinflamatoria, enfermedad cardiovascular o estado metabólico, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I o una sal, un tautómero, estereoisómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 Las siguientes abreviaturas se refieren respectivamente a las definiciones a continuación: ac. (acuoso), h (hora), g (gramo), l (litro), mg (miligramo), MHz (megahercio), min (minuto), mm (milímetro), mmol (milimol), mM (milimolar), p.f. (punto de fusión), eq. (equivalente), ml (mililitro), µl (microlitro), ACN (acetonitrilo), AcOH (ácido acético), CDCl₃ (cloroformo deuterado), CD₃OD (metanol deuterado), CH₃CN (acetonitrilo), c-hex (ciclohexano), DCC (diciclohexilcarbodiimida), DCM (diclorometano), DIC (diisopropilcarbodiimida), DIEA (diisopropiletilamina), DMF

(dimetilformamida), DMSO (dimetilsulfóxido), DMSO-d₆ (dimetilsulfóxido deuterado), EDC (1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etilcarbodiimida), ESI (ionización por Electrospray), EtOAc (acetato de etilo), Et₂O (dielil éter), EtOH (etanol), HATU (hexafluorofosfato de dimetilamino-([1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)-metilen]-dimetil-amonio), HPLC (cromatografía de líquidos de alta resolución), i-PrOH (2-propanol), K₂CO₃ (carbonato de potasio), CL (cromatografía de líquidos), MeOH (metanol), MgSO₄ (sulfato de magnesio), EM (espectrometría de masas), MTBE (metil terc-butil éter), NaHCO₃ (bicarbonato de sodio), NaBH₄ (borohidruro de sodio), NMM (N-metilmorfolina), RMN (resonancia magnética nuclear), PyBOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio), T.A. (temperatura ambiente), Rt (tiempo de retención), SPE (extracción en fase sólida), TBTU (tetrafluoroborato de 2-(1-H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio), TEA (trietilamina), TFA (ácido trifluoroacético), THF (tetrahidrofurano), CCF (cromatografía en capa fina), UV (ultravioleta).

Descripción de los ensayos *in vitro*

GCN2: Principio y condiciones del ensayo

Este ensayo puede cuantificar la actividad de la serina cinasa GCN2 (enzima de control general no desreprimible 2).

Esta cinasa está implicada en el metabolismo de estrés de las células. Se activa tras agotamiento (reducción de aminoácidos). Su sustrato natural es eIF2a (subunidad alfa del factor de iniciación eucariota 2), un factor de traducción, que se activa (fosforila) mediante GCN2 en el caso de un cuello de botella de aminoácidos en las células. Esto conduce a su vez a una parada de la síntesis de proteínas. La inhibición de GCN2 da como resultado la detención de este mecanismo: la célula no puede detener la producción de proteínas tras el estrés por "agotamiento".

Se ejecuta el ensayo en dos etapas: la reacción enzimática y la etapa de detección. En la primera etapa, se incuba GCN2 con ATP 10 μM y 80 nM del sustrato eIF2alpha marcado con GFP a temperatura ambiente.

Se detiene la reacción enzimática mediante la adición de EDTA. Se determina la cantidad de eIF2alpha fosforilada mediante TR-FRET (Lanthascreen): se forma un complejo que consiste en anticuerpo y fosfo-eIF2a marcada con GFP, lo que permite una FRET tras excitación a 340 nm.

La actividad GCN2 es directamente proporcional a la razón de unidades de fluorescencia a la longitud de onda de emisión de 520 nm (longitud de onda para detectar la sensibilidad de fosfopéptidos = emisión de GFP) con respecto a las unidades a 495 nm (longitud de onda de referencia = emisión de quelato de terbio).

Concentraciones finales en la reacción enzimática

Hepes, pH 7,0	50 mM
MgCl ₂	10 mM
MnCl ₂	5 mM
BSA	0,1%
DMSO	1%
ATP	10 μM
DTT	2 mM
GFP-eIF2a	80 nM (sustrato)
GCN2	30 nM (enzima)

Procedimiento de ensayo

4 ul	disolución de enzima (en tampón de ensayo)
1,5 ul	compuesto (en tampón de dilución de comp./DMSO al 6,3%)
Incubación	20 min a T.A.
4 ul	mezcla de sustrato/ATP (en tampón de ensayo)
Incubación	90 min a T.A.
10 ul	mezcla de detención/detección (en tampón de dilución de anticuerpo)
Incubación	60 min a T.A.
Lectura	Lanthascreen 340/495/520

Ensayo celular para la determinación de actividades de compuestos

Se siembran células U2OS humanas (2000 células/pocillo) en placas de 384 pocillos y se incuban durante 20 horas.

Al día siguiente, se tratan las células con los compuestos de prueba y se incuban durante 2 horas. Luego, se añade

triptofanol, a una concentración final de 600 mM, a las células y estas se incuban durante 30 minutos.

Se realiza el análisis de las actividades de GNC2 celular mediante inmunocitoquímica. En resumen, se fijan las células sobre las superficies de pocillo mediante formaldehído y se permeabilizan con Triton X-100. Se incuban el anticuerpo primario (anticuerpo anti-fosfo-eIF2 α (Ser51, Cell Signalling Technology, #3398) con las células tratadas durante 20 horas, seguido por una incubación durante 60 minutos del anticuerpo secundario (anticuerpo anti-IgG de conejo-Alexa 488; Molecular Probes n.º 11008). Se realizan el análisis y la cuantificación de GCN2 fosforilada mediante barrido de las placas en el sistema Acumen Explorer (TTPLabtech). Se normalizan los datos obtenidos frente a los pocillos de control no tratados (DMSO únicamente) y se expresan como % de los valores de efecto. Se realiza la determinación de los valores de CI₅₀ usando el software Graph Pad Prism.

10 Ensayo con placas Flashplate con SYK

Se realiza el ensayo con cinasa o bien como ensayo con placas Flashplate de 384 pocillos (para, por ejemplo, medición con un instrumento Topcount) o bien como ensayo con placas Image-Flashplate de 384 pocillos (para medición con un sistema LEADseeker).

15 Se incuban SYK 2,5 nM, biotina-Aha-Aha-KEDPDYEWPSAKK 400 nM y ATP 10 μ M (con adición conocida de 33P-ATP/pocillo 0,3 μ Ci) en un volumen total de 50 μ l (Hepes 60 mM, MgCl₂ 10 mM, ditiotritol 1,2 mM, Brij35 al 0,02%, BSA al 0,1%, pH 7,5) con o sin compuesto de prueba durante 1 hora a 30°C. Se detiene la reacción con 25 μ l de EDTA 200 mM. Tras 30 min a 30°C, se retira el líquido y se lava cada pocillo tres veces con 100 μ l de disolución de cloruro de sodio al 0,9%. Se determina la reacción no específica en presencia de estaurosporina 0,1 μ M. Se mide la radioactividad con un instrumento Topcount (cuando se usan placas Flashplate) o con un sistema LEADseeker (cuando se usan placas Image-Flashplate) respectivamente. Se calculan los resultados (por ejemplo valores de CI₅₀) con herramientas de programa proporcionadas por el departamento de TI (por ejemplo Symyx Assay Explorer, Genedata Screener).

Ensayos enzimáticos usando la tecnología LifeSciences de Caliper

25 Los ensayos descritos en el presente documento se realizan con el sistema LifeSciences LC3000 de Caliper. Esta tecnología proporciona datos sobre actividad enzimática mediante la medición de las cantidades relativas de péptido sustrato marcado de manera fluorescente fosforilado o no fosforilado al final de una reacción enzimática. Estos diferentes estados del péptido se resuelven aplicando una diferencia de potencial a través de la muestra. La presencia del grupo fosfato cargado en el producto (en oposición al sustrato) provoca una diferente movilidad peptídica entre los dos péptidos. Esto se visualiza mediante la excitación del marcador fluorescente sobre el sustrato y péptidos producto y se representa como picos dentro del software de análisis.

30 Para medir la actividad inhibitoria de inhibidores de cinasas con esta tecnología, se usa un instrumento de manipulación de líquidos TTP Mosquito para poner 0,25 μ l de la concentración apropiada de inhibidor en DMSO al 100% (para el cálculo de una curva de respuesta a la dosis) en cada pocillo de una placa de 384 pocillos. A esta reacción se le añaden componentes hasta un volumen final de 25 μ l. La tabla a continuación indica las secuencias y concentraciones para los ensayos descritos en este informe. Los componentes convencionales son DTT 1 mM (Sigma, D0632), MgCl₂ 1 mM (Sigma, M1028), HEPES 100 mM pH 7,5 (Calbiochem, 391338), Brij-35 al 0,015% (Sigma, B4184).

Enzima	Concentración de enzima (ng/ μ l)	Concentración de ATP (μ M)	Secuencia peptídica (a 1 μ M)
Syk (BPS Bioscience, CA, EE.UU.)	0,06	5	FITC-AHA-KEDPDYEWPSAKKK-NH ₂

Se incuban la reacción durante 90 min a 25 C, y luego se detiene mediante la adición de 70 μ l de tampón de parada (HEPES 100 mM pH 7,5, Brij-35 al 0,015%, EDTA 10 mM (Sigma, E7889)).

40 Se lee la placa con un instrumento LC 3000 de Caliper en un formato de ensayo de desplazamiento de movilidad fuera de chip, con un chip de 12 capilares. Los péptidos de sustrato no fosforilados y de producto fosforilados se resuelven como picos independientes permitiendo una medición directa del porcentaje de conversión de sustrato en producto. Puede representarse gráficamente el porcentaje de conversión frente a la concentración de inhibidor para producir una curva sigmoide de respuesta a la dosis, a partir de la que puede calcularse una CI₅₀ usando GeneData Condoseo o un producto similar.

Ensayos de actividad celular

1. Fosforilación de BLNK inducida por reticulación de BCR

5 Se resuspendieron células Ramos incubadas durante la noche en medio IMDM que contenía FCS al 5%, en medio IMDM sin suero ($3,3 \times 10^6$ células/ml). Se incubaron 90 μ l de suspensión de células (300.000 células) con 10 μ l de inhibidores de Syk (en DMSO al 3%) durante 20 minutos a 37°C, en placas de 96 pocillos. Tras la preincubación con inhibidores, se activaron las células con 10 μ g/ml de anticuerpo anti-IgM de cabra anti-ser humano durante 10 minutos a 37°C. Tras la estimulación, se fijaron las células mediante la adición de 80 μ l de paraformaldehído al 4% seguida de incubación durante 10 minutos a T.A. y se fijaron en Triton X-100 al 0,1% en PBS. Se detectó la fosforilación de BLNK mediante citometría de flujo tras la tinción de las células con anticuerpos anti-BLNK-pY84-PE de BD pharmingen, durante 45 minutos a T.A.

Se realizó la fosforilación de BLNK en células mononucleares de sangre periférica (PBMC) CD19⁺ aisladas de capas leucocíticas de voluntarios sanos usando el mismo protocolo y tiñendo las células con una mezcla de anticuerpos anti-BLNK-pY84-PE, anti CD-19 PerCp y anti-IgM APC de BD Pharmingen.

2. Regulación por incremento de CD69 inducida por reticulación de BCR

15 Para cuantificar la regulación por incremento de CD69 inducida por anticuerpo anti-IgM en las células mononucleares de sangre periférica, se preincubaron 90 μ l de suspensión de células PBMC (que contenía 1×10^6 células) con 10 μ l de inhibidores de Syk (en DMSO al 3%) durante 1 h a 37°C/5% de CO₂. Tras la preincubación con inhibidores, se estimularon las células con 10 μ g/ml de anticuerpo anti-IgM de cabra anti-ser humano durante 18 horas a 37°C/5% de CO₂. Tras la estimulación, se tiñeron las células con un cóctel que contenía IgG de cabra (dilución 1:200), CD19-PerCpCy5.5 (5 μ l) y CD69-APC (3 μ l) en PBS que contenía FCS al 4%. Se cuantificó la expresión de CD69 en células CD19⁺ mediante citometría de flujo.

Ensayos *in vivo*

CIA

25 Para la inducción de artritis inducida por colágeno (CIA), se les inyectan a ratones DBA/1 macho 500 μ l de pristano por vía i.p. el día -21. El día 0 se inmunizan los ratones con 100 μ g de colágeno de pollo de tipo II (CII) en adyuvante de Freund completo (CFA) por vía intradérmica, distribuidos por los pabellones auditivos y un sitio en el lomo el día 0. El día 21, los ratones recibirán una inmunización de refuerzo por vía i.p. (100 μ g) con CII soluble en PBS. La dosificación del inhibidor de Syk será profiláctica: empezará el día 0 y continuará hasta el día 10 y antes del refuerzo empezará el día 20 y continuará hasta el día 30. Se administrarán los compuestos por vía oral dos veces al día a dosis de 3, 10 y 30 mg/kg.

Se registrarán el peso corporal y la puntuación clínica diariamente. Se clasifica la gravedad de la artritis usando un sistema de puntuación clínica basado en la evaluación de la inflamación en las patas individuales. La escala para esta puntuación clínica oscila entre 0-4 para cada pata individual.

GIA

35 Para la inducción de artritis inducida por glucosa-6-fosfato isomerasa (GIA) se inmunizan ratones DBA/1 hembra con 100 μ g de G6PI en adyuvante de Freund completo (CFA) por vía intradérmica, distribuidos por los pabellones auditivos y un sitio en el lomo el día 0. La dosificación del inhibidor de Syk será profiláctica empezando el día 0 y continuado hasta el día 14. Se administrarán los compuestos por vía oral dos veces al día a dosis de 3, 10 y 30 mg/kg.

40 Se registrarán el peso corporal y la puntuación clínica diariamente. Se clasifica la gravedad de la artritis usando un sistema de puntuación clínica basado en la evaluación de la inflamación en las patas individuales. La escala para esta puntuación clínica oscila entre 0-4 para cada pata individual.

CL-EM:

Método A

45 Método: A-TFA al 0,1% en H₂O, B-TFA al 0,1% en ACN: Flujo- 2,0 ml/min.

Columna: XBridge C8 (50 x 4,6 mm, 3,5 μ m), modo positivo

Método B

Método: A-NH₄HCO₃ al 0,1% en H₂O, B-ACN: Flujo- 1,0 ml/min.

Columna: XBridge C8 (50 x 4,6 mm, 3,5 μm), modo negativo

¹H-RMN:

5 Bruker 400 MHz

HPLC:Método A

Método: A-TFA al 0,1% en H₂O B-TFA al 0,1% en ACN: Flujo - 2,0 ml/min.

Columna: XBridge C8 (50 x 4,6 mm, 3,5 μm).

10 Método B

Método: A-0,1% NH₄HCO₃ en H₂O, B-ACN: Flujo- 1,0 ml/min.

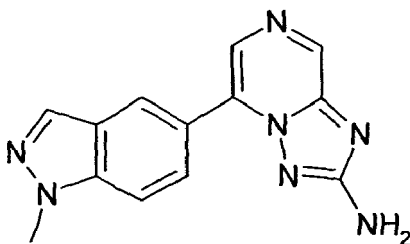
Columna: XBridge C8 (50 x 4,6 mm, 3,5 μm).

15 Anteriormente y a continuación todas las temperaturas se indican en °C. En los siguientes ejemplos, "tratamiento final convencional" significa: se añade agua si es necesario, se ajusta el pH, si es necesario, a valores de entre 2 y 10, dependiendo de la constitución del producto final, se extrae la mezcla con acetato de etilo o diclorometano, se separan las fases, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se evapora, y se purifica el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice y/o mediante cristalización. Valores de R_f en gel de sílice; eluyente: acetato de etilo/metanol 9:1.

Ejemplo 1

20 Síntesis de (4-metanosulfonyl-fenil)-[5-(1-metil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina ("A1")

1.1 5-(1-metil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamina



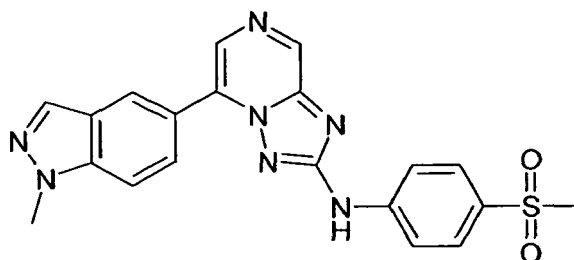
25 A una disolución de 5-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamina (2,0 g, 11,8 mmol) en 1,4-dioxano/agua (9:1, 50 ml), se le añaden ácido 1-metil-1H-indazol-5-il-borónico (3,1 g, 17,7 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (0,4 g, 0,7 mmol), acetato de paladio (0,08 g, 0,35 mmol) y carbonato de potasio (4,9 g, 35,4 mmol) y se calientan en un tubo de presión a 110°C durante 10 h. Tras completarse la reacción (monitorizada mediante CCF), se hace pasar la mezcla de reacción a través de Celite, se lava con diclorometano/metanol (1:1, 75 ml), se concentra el filtrado para obtener el producto en bruto. Se purifica el producto en bruto mediante cromatografía en columna (gel de sílice, elución en gradiente de MEOH/DCM); rendimiento: 42% (1,3 g, sólido

30 amarillo);

CL-EM: (método A) 266,2 (M+H), T.A. 2,2 min, 80,3% (máx.), 92,7% (254 nm);

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 8,80 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,24-8,21 (m, 2H), 8,03-8,01 (m, 1 H), 7,82 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 6,53 (s. a., 2H), 4,11 (s, 3H).

1.2 (4-metanosulfonyl-fenil)-[5-(1-metil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina ("A1")



5 A una disolución de 5-(1-metil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamina (0,1 g, 0,37 mmol) en terc-butanol seco (5 ml), 4-bromofenilmetil-sulfona (0,13 g, 0,56 mmol), se le añaden 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)-bifenilo (0,015 g, 0,04 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,015 g, 0,02 mmol) y hexametildisilamiduro de litio (1 M/THF) (1,1 ml), se desgasifica brevemente y se irradia en un microondas a 150°C durante 90 minutos. Tras completarse la reacción (monitorizada mediante CCF), se filtra la mezcla de reacción a través de Celite lavado con diclorometano/metanol (1:1, 50 ml), se concentra el filtrado y se purifica mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, elución en gradiente de MEOH/DCM); rendimiento: 5% (7,7 mg, sólido de color marrón claro);

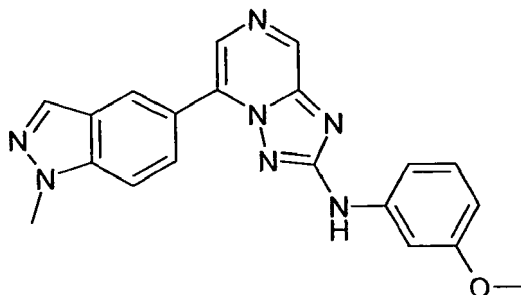
10 CL-EM: (método A) 420,0 (M+H), T.A. 3,3 min, 91,6% (máx.), 90,7% (254 nm);

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 10,65 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,60-8,59 (m, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,27-8,26 (m, 1 H), 8,13 (dd, J = 8,8, 1,6 Hz, 1 H), 7,94-7,89 (m, 3H), 7,85-7,83 (m, 2H), 4,14 (s, 3H), 3,14 (s, 3H);

HPLC: (método A) T.A. 3,3 min, 92,5% (máx.), 91,0% (254 nm).

Se sintetizan los siguientes compuestos de manera análoga a "A1":

15 (3-metoxi-fenil)-[5-(1-metil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina ("A2")



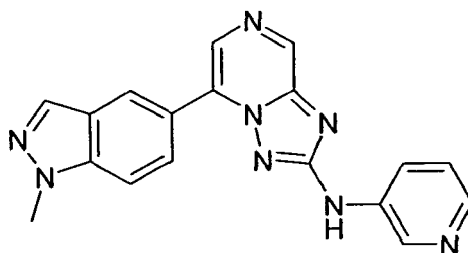
Rendimiento: 18% (26 mg, sólido de color marrón claro);

CL-EM: (método A) 372,2 (M+H), T.A. 3,9 min, 98,4% (máx.), 99,2% (254 nm);

20 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 10,00 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,63 (t, J = 0,6 Hz, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,23 (d, J = 0,8 Hz, 1 H), 8,11 (dd, J = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,51 (t, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,20-7,15 (m, 2H), 6,50-6,47 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,70 (s, 3H);

HPLC: (método A) T.A. 3,8 min, 98,5% (máx.), 98,4% (254 nm).

[5-(1-metil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-piridin-3-il-amina ("A3")



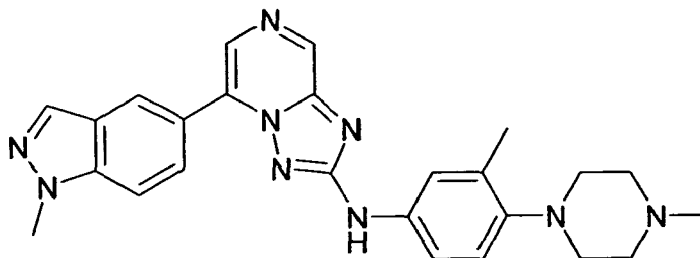
Rendimiento: 36% (46 mg, sólido de color marrón claro);

CL-EM: (método A) 343,2 (M+H), T.A. 2,3 min, 96,4% (máx.), 94,6% (254 nm);

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 10,24 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,87 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,59 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,25 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 8,18-8,10 (m, 3H), 7,88 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,35-7,32 (m, 1H), 4,14 (s, 3H);

5 HPLC: (método A) T.A. 2,3 min, 95,8% (máx.), 94,3% (254 nm).

[5-(1-metil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-[3-metil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amina ("A4")



Rendimiento: 65% (65 mg, sólido de color amarillo pálido);

CL-EM: (método A) 454,2 (M+H), T.A. 3,0 min, 94,5% (máx.), 96,2% (254 nm);

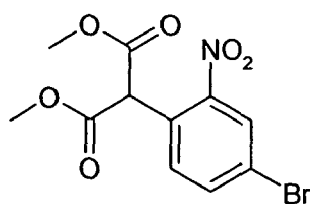
10 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 8,95 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,06 (dd, *J* = 1,5, 8,8 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,45 (d, *J* = 2,5 Hz, 1 H), 7,39 (dd, *J* = 8,5, 2,6 Hz, 1 H), 7,06 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 6,87 (s, 1 H), 4,19 (s, 3H), 2,99-2,93 (m, 4H), 2,57-2,71 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,34 (s, 3H);

HPLC: (método A) T.A. 2,9 min, 94,4% (máx.), 95,7% (254 nm).

Ejemplo 2

15 Síntesis de 3,3-dimetil-6-[5-(1-metil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona ("A5")

2.1 Éster dimetílico del ácido 2-(4-bromo-2-nitro-fenil)-malónico



20 A una suspensión de hidruro de sodio (al 60%) (2,13 g, 53,3 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (50 ml) a 0°C, se le añade una disolución de malonato de dimetilo (12 ml, 104,2 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (20 ml). Se calienta la mezcla de reacción hasta 100°C durante 20 min. Se añade gota a gota 2,5-dibromonitrobenceno (5 g, 17,8 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (20 ml) a T.A. y se calienta hasta 100°C durante 3 h. Tras completarse la reacción (monitorizada mediante CCF), se enfría la mezcla de reacción hasta 0°C y se extingue con agua fría.

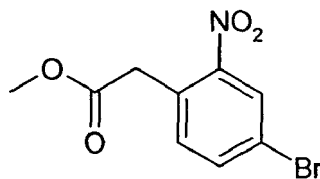
25 Se concentra la mezcla de reacción a alto vacío, se lleva el residuo a acetato de etilo (75 ml), se lava con agua (2 x 75 ml), salmuera, se seca sobre MgSO₄ y se concentra para obtener el producto en bruto. Se purifica el producto en bruto mediante cromatografía en columna (gel de sílice, elución en gradiente de EA/PE);

rendimiento: 80% (4,7 g, sólido de color naranja claro);

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 8,30 (d, *J* = 2,16 Hz, 1H), 8,01 (dd, *J* = 8,3, 2,1 Hz, 1 H), 7,50 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 5,49 (s, 1 H), 3,69 (s, 6H);

30 CL-EM: (método B) 330,0 (M-H), T.A. 5,8 min, 91,1% (máx.), 90,8% (254 nm).

2.1 Éster metílico del ácido 4-bromo-2-nitro-benzoico



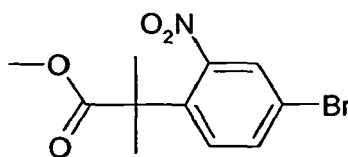
5 A una disolución de éster dimetílico del ácido 2-(4-bromo-2-nitro-fenil)-malónico (4,7 g, 14,2 mmol) en DMSO (10 ml), se le añaden cloruro de litio (1,2 g, 28,4 mmol) y agua (0,3 ml) y se calientan hasta 100°C durante 24 h. Tras completarse la reacción (monitorizada mediante CCF), se concentra la mezcla de reacción a alto vacío. Se diluye el residuo con diclorometano (50 ml), se lava con agua, salmuera, se seca sobre MgSO₄ y se concentra para obtener el producto en bruto. Se purifica el producto en bruto mediante cromatografía en columna (gel de sílice, elución en gradiente de EA/PE);

rendimiento: 20% (0,8 mg, sólido de color marrón claro);

10 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 8,28 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 7,96 (dd, *J* = 8,2, 2,0 Hz, 1 H), 7,54 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 4,06 (s, 2H), 3,61 (s, 3H);

CL-EM: (método B) 274,0 (M-H), T.A. 5,8 min, 94,0% (máx.).

2.3 Éster metílico del ácido 2-(4-bromo-2-nitro-fenil)-2-metil-propanoico



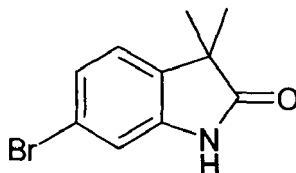
15 A una suspensión de hidruro de sodio (al 60%) (0,28 g, 7,22 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (15 ml) a 0°C, se le añaden éster metílico del ácido 4-bromo-2-nitro-benzoico (0,8 g, 2,9 mmol), yodometano (0,72 ml, 11,5 mmol) y 18-corona-6 (0,8 g, 0,3 mmol) y se agita a T.A. durante 2 h. Tras completarse la reacción (monitorizada mediante CCF), se enfría la mezcla de reacción hasta 0°C y se extingue con agua fría. Se concentra la mezcla de reacción a alto vacío, se lleva el residuo a acetato de etilo (30 ml), se lava con agua (2 x 30 ml), salmuera, se seca sobre
20 MgSO₄ y se concentra para obtener el producto en bruto. Se purifica el producto en bruto mediante cromatografía en columna (gel de sílice, elución en gradiente de EA/PE);

rendimiento: 91% (0,8 g, aceite marrón);

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 8,14 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,94 (dd, *J* = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 3,53 (s, 3H), 1,56 (s, 6H);

25 CL-EM: (método B) 301,0 (M-H), T.A. 6,2 min, 96,3% (máx.), 93,5% (254 nm);

2.4 6-bromo-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona



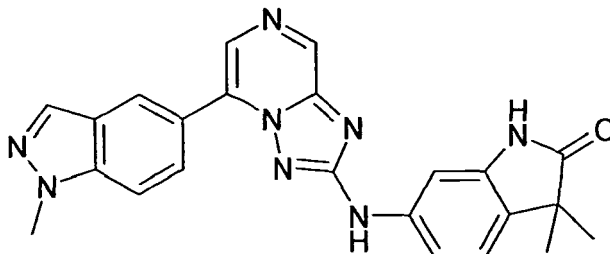
30 A una disolución de éster metílico del ácido 2-(4-bromo-2-nitro-fenil)-2-metil-propanoico (0,6 g, 1,96 mmol) en ácido acético glacial (10 ml), se le añade polvo de hierro (0,55 g, 9,8 mmol) y se calienta hasta 100°C durante 2 h. Tras completarse la reacción (monitorizada mediante CCF), se concentra la mezcla de reacción a alto vacío, se diluye con diclorometano y se hace pasar a través de Celite. Se concentra el filtrado para obtener el producto en bruto. Se purifica el producto en bruto mediante cromatografía en columna (gel de sílice, elución en gradiente de EA/PE);

rendimiento: 35% (210 mg, sólido blanco);

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 10,45 (s, 1H), 7,24 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,13 (dd, *J* = 7,8, 1,7 Hz, 1 H), 6,97 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 1,22 (s, 6H);

CL-EM: (método B) 240,0 (M+H), T.A. 5,1 min, 99,5% (máx.), 99,0% (254 nm);

2.5 3,3-dimetil-6-[5-(1-metil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona ("A5")



5

Se obtiene el compuesto de manera análoga a "A1";

rendimiento: 58% (59 mg, sólido amarillo);

CL-EM: (método A) 425,2 (M+H), T.A. 3,6 min, 97,5% (máx.), 81,0, 96,6% (254 nm);

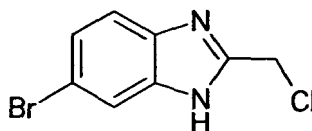
10 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 10,31 (s, 1 H), 9,98 (s, 1H), 9,03 (s, 1 H), 8,59-8,58 (m, 1H), 8,39 (s, 1 H), 8,26 (d, *J* = 0,8 Hz, 1 H), 8,12 (dd, *J* = 8,8, 1,6 Hz, 1 H), 7,88 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,35 (d, *J* = 1,9 Hz, 1 H), 7,28 (dd, *J* = 8,1, 2,0 Hz, 1 H), 7,16 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,14 (s, 3H), 1,21 (s, 6H).

HPLC: (método A) T.A. 3,7 min, 96,8% (máx.), 95,3% (254 nm).

Ejemplo 3

15 Síntesis de (2-dimetilaminometil-1H-benzoimidazol-5-il)-[5-(1-metil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina ("A6")

3.1 6-bromo-2-clorometil-1H-benzoimidazol



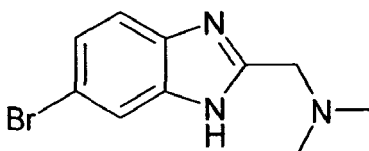
20 A una disolución de 4-bromobenceno-1,2-diamina (3 g, 16 mmol) en alcohol absoluto (50 ml), se le añade clorhidrato de 2-cloroacetimidato de etilo (5 g, 32 mmol) y se agita a T.A. durante 12 h. Tras completarse la reacción (monitorizada mediante CCF), se concentra la mezcla de reacción a vacío. Se lleva el residuo a diclorometano (60 ml), se lava con agua, salmuera, se seca sobre MgSO₄ y se concentra para obtener el producto en bruto. Se purifica el producto en bruto mediante columna cromatografía (gel de sílice, elución en gradiente de EA/PE);

rendimiento: 30% (1,2 g, sólido de color marrón pálido);

25 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 7,76 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,34 (dd, *J* = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 4,91 (s, 2H);

CL-EM: (método A) 246,0 (M+H), T.A. 2,3 min, 97,4% (máx.), 97,5% (254 nm).

3.2 (6-bromo-1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-dimetil-amina

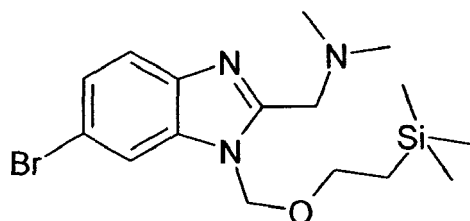


A una disolución de 6-bromo-2-clorometil-1H-benzoimidazol (1,2 g, 4,8 mmol) en tetrahidrofurano seco (20 ml), se le añade dietilamina (al 40%, 5 ml) y se agita a T.A. durante 2 h en un tubo sellado. Tras completarse la reacción (monitorizada mediante CCF), se concentra la mezcla de reacción a vacío. Se lleva el residuo a diclorometano (30 ml), se lava con agua, salmuera, se seca sobre MgSO₄ y se concentra para obtener el producto;

5 rendimiento: 69% (0,85 g, sólido marrón);

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 13,41 (s. a., 1H), 7,95 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,44 (dd, J = 8,6, 1,5 Hz, 1 H), 5,00 (s, 2H), 3,26 (s, 6H).

3.3 [6-bromo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-benzoimidazol-2-ilmetil]-dimetil-amina



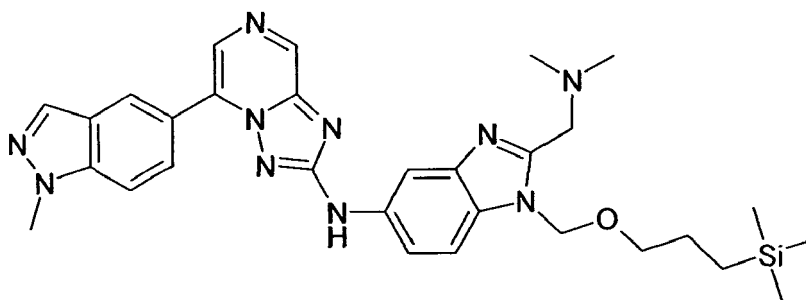
10 A una suspensión de hidruro de sodio (al 60%) (150 mg, 3,8 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (15 ml) a 0°C, se le añade una disolución de (6-bromo-1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-dimetil-amina (800 mg, 3,17 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (10 ml) y se agita durante 1 h. Se añade (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (5,4 ml, 30,6 mmol) y se agita a T.A. durante 30 min. Tras completarse la reacción (monitorizada mediante CCF), se extingue la mezcla de reacción con agua fría y se concentra a alto vacío, se lleva el residuo a acetato de etilo, se lava con agua (2 x 25 ml), salmuera (1 x 25 ml), se seca sobre MgSO₄ y se concentra para obtener el producto en bruto. Se purifica el producto en bruto mediante cromatografía en columna (gel de sílice, elución en gradiente de MeOH/DCM) para obtener la mezcla de regioisómeros;

15 rendimiento: 49% (0,6 g, sólido gomoso marrón);

20 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 7,86-7,80 (m, 1H), 7,60-7,55 (m, 1H), 7,35-7,32 (m, 1H), 5,69 (s, 2H), 3,69-3,68 (m, 2H), 3,53-3,48 (m, 2H), 2,20 (s, 6H), 0,84-0,80 (m, 2H), -0,102 (s, 9H);

CL-EM: (método A) 384,0 (M+H), T.A. 4,5 min, 85,3% (máx.), 88,7% (254 nm).

3.4 [2-dimetilaminometil-1-(3-trimetilsilanil-propoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-[5-(1-metil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina

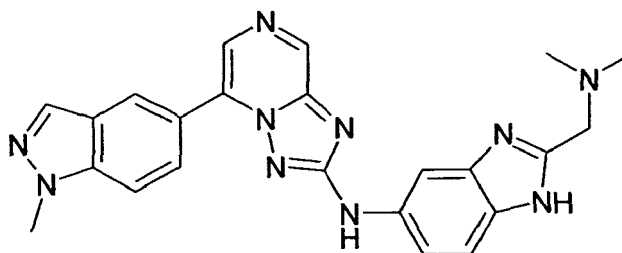


25 Se prepara el compuesto de manera análoga a "A1";

rendimiento: 17% (60 mg, líquido marrón);

CL-EM: (método A) 569,3 (M+H), T.A. 3,8, 4,1 min, 34,3, 30,5% (máx.).

3.5 (2-dimetilaminometil-1H-benzoimidazol-5-il)-[5-(1-metil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina ("A6")



5 A una disolución de [2-dimetilaminometil-1-(3-trimetilsilanil-propoximetil)-1H-benzimidazol-5-il]-[5-(1-metil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina (60 mg, 0,1 mmol) en metanol seco (3 ml), se le añade HCl en metanol (3 ml) y se agita a T.A. durante 1 h. Tras completarse la reacción (monitorizada mediante CCF), se concentra la mezcla de reacción y se lleva el residuo a diclorometano (15 ml), se lava con NaHCO₃ acuoso (al 20%, 15 ml), agua (1 x 15 ml), salmuera (1 x 15 ml), se seca sobre MgSO₄ y se concentra para obtener el producto en bruto. Se purifica el producto en bruto mediante cromatografía en columna (gel de sílice, elución en gradiente de MeOH/DCM);

rendimiento: 5% (5 mg, sólido amarillo);

10 CL-EM: (método A) 439,2 (M+H), T.A. 2,5 min, 97,7% (máx.), 95,8% (254 nm);

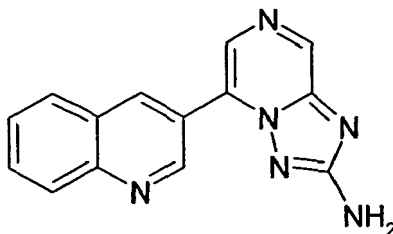
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆ δ [ppm] 12,15 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 9,91-9,80 (m, 1 H), 9,02 (s, 1 H), 8,65-8,62 (m, 1 H), 8,38-8,36 (m, 1 H), 8,15-8,12 (m, 1 H), 8,04 (s, 1H), 7,97 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,44-7,41 (m, 1H), 7,36-7,29 (m, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,61-3,59 (m, 2H), 2,21 (s, 6H);

HPLC: (método A) T.A. 2,4 min, 93,6% (máx.), 92,8% (254 nm).

15 Ejemplo 4

Síntesis de 3-(5-quinolin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-bencenosulfonamida ("A7")

4.1 5-quinolin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamina



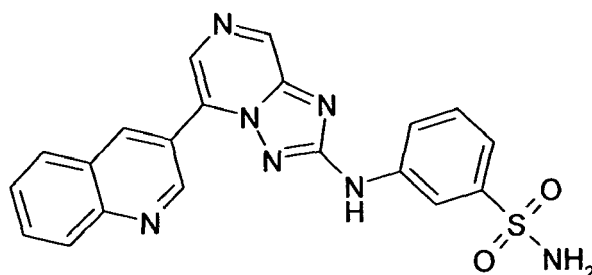
20 A una disolución de 5-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamina (1,0 g, 5,9 mmol) en 1,2-dimetoxietano/agua (9:1, 20 ml), se le añaden éster de pinacol del ácido 3-quinolin-borónico (2,24 g, 8,8 mmol), cloruro dikis(trifenilfosfino)paladio (II) (0,2 g, 0,3 mmol) y una disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 5 ml) y se irradia en un microondas a 130°C durante 90 minutos. Tras completarse la reacción (monitorizada mediante CCF), se hace pasar la mezcla de reacción a través de Celite, se lava con diclorometano/metanol (1:1, 75 ml), se concentra el filtrado para obtener el producto en bruto. Se purifica el producto en bruto mediante cromatografía en columna (gel de sílice, elución en gradiente de MEOH/DCM);

rendimiento: 55% (0,85 g, sólido de color marrón claro);

CL-EM: (método A) 263,0 (M+H), T.A. 1,7 min, 96,2% (máx.), 95,7% (254 nm);

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 9,48 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 9,09 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,91 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,13-8,09 (m, 2H), 7,91-7,86 (m, 1H), 7,74-7,70 (m, 1 H), 6,61 (s. a., 2H).

30 4.2 3-(5-quinolin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-bencenosulfonamida ("A7")



Se prepara el compuesto de manera análoga a "A1";

rendimiento: 36% (36 mg, sólido blanquecino);

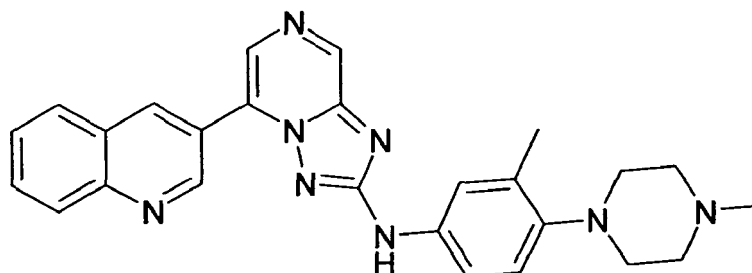
CL-EM: (método A) 418,0 (M+H), T.A. 2,7 min, 97,8% (máx.), 97,5% (254 nm);

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 10,42 (s, 1H), 9,56 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 9,21 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,19-8,14 (m, 2H), 7,94-7,90 (m, 2H), 7,75 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,50 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,34 (s, 2H);

HPLC: (método A) T.A. 2,6 min, 96,9% (máx.), 97,1% (254 nm).

Se preparan los siguientes compuestos de manera análoga:

- 10 [3-metil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-(5-quinolin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina ("A8")



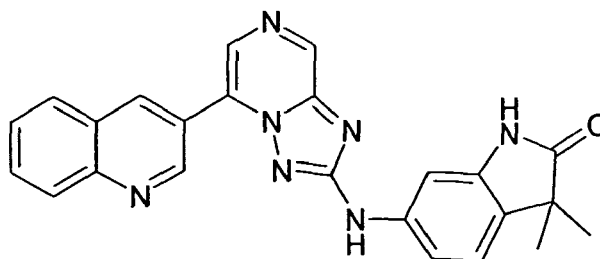
rendimiento: 28% (28 mg, sólido amarillo);

CL-EM: (método A) 451,2 (M+H), T.A. 2,7 min, 97,3% (máx.), 96,5% (254 nm);

- 15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl $_3$): δ [ppm] 9,51 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 9,08 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,24 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,90-7,86 (m, 1H), 7,72-7,68 (m, 1H), 7,45-7,42 (m, 2H), 7,07 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 2,98-2,92 (m, 4H), 2,69-2,61 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 2,33 (s, 3H);

HPLC: (método A) T.A. 2,6 min, 96,7% (máx.), 96,2% (254 nm).

3,3-dimetil-6-(5-quinolin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona ("A9")



- 20 rendimiento: 32% (32 mg, sólido de color amarillo pálido);

CL-EM: (método A) 422,2 (M+H), T.A. 3,3 min, 96,5% (máx.), 97,3% (254 nm);

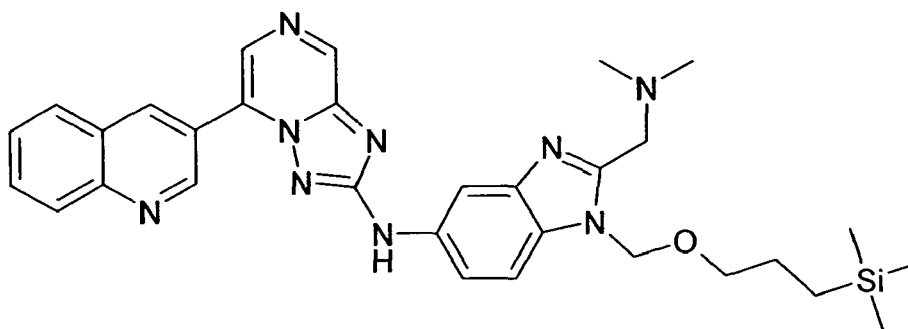
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] 10,30 (s, 1H), 10,02 (s, 1H), 9,55 (d, $J = 2,20$ Hz, 1H), 9,16 (d, $J = 2,12$ Hz, 1H), 9,13 (s, 1 H), 8,58 (s, 1H), 8,15 (d, $J = 8,52$ Hz, 2H), 7,92 (dt, $J = 1,40, 10,77$ Hz, 1H), 7,75 (t, $J = 8,00$ Hz, 1H), 7,31-7,29 (m, 2H), 7,16 (d, $J = 8,64$ Hz, 1 H), 1,21 (s, 6H);

HPLC: (método B) T.A. 5,0 min, 94,1% (máx.), 92,4% (254 nm).

5 Ejemplo 5

Síntesis de (2-dimetilaminometil-1H-benzoimidazol-5-il)-(5-quinolin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina ("A10")

5.1 [2-dimetilaminometil-1-(3-trimetilsilanil-propoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il)-(5-quinolin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina

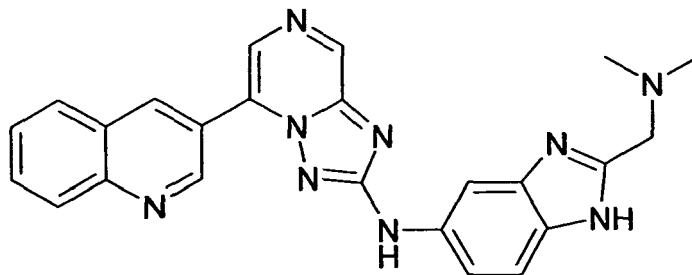


10 Se prepara el compuesto de manera análoga a "A1";

rendimiento: 20% (70 mg, líquido marrón);

CL-EM: (método A) 566,2 (M+H), T.A. 3,7, 3,9 min, 43,5, 37,3% (máx.).

5.2 (2-dimetilaminometil-1H-benzoimidazol-5-il)-(5-quinolin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina ("A10")



15 Se prepara el compuesto de manera análoga a "A6";

rendimiento: 10% (9 mg, sólido amarillo);

CL-EM: (método A) 436,2 (M+H), T.A. 2,4 min, 99,2% (máx.), 99,5% (254 nm).

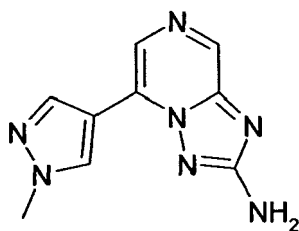
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] 12,16 (s, 1 H), 9,95-9,86 (m, 1 H), 9,60-9,57 (m, 1 H), 9,25-9,19 (m, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,16 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,93-7,90 (m, 2H), 7,75 (t, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,45-7,30 (m, 2H), 3,61-3,59 (m, 2H), 2,22 (s, 6H);

HPLC: (método A) T.A. 2,3 min, 97,1% (máx.), 97,0% (254 nm).

Ejemplo 6

Síntesis de (4-metanosulfonyl-fenil)-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina ("A11")

6.1 5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamina



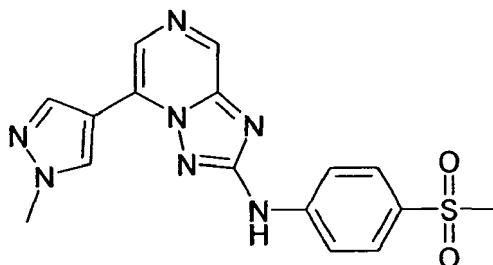
Se prepara el compuesto de manera análoga a "A1", etapa 1;

rendimiento: 32% (0,8 g, sólido de color marrón claro);

CL-EM: (método A) 216,2 (M+H), T.A. 1,5 min, 99,8% (máx.), 99,6% (254 nm);

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] 8,77 (s, 1H), 8,65 (s, 1 H), 8,48 (s, 1H), 8,45 (s, 1 H), 6,52 (s. a., 2H), 3,96 (s, 3H).

6.2 (4-metanosulfonil-fenil)-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina ("A11")



Se prepara el compuesto de manera análoga a "A1";

- 10 rendimiento: 29% (50 mg, sólido de color marrón claro);

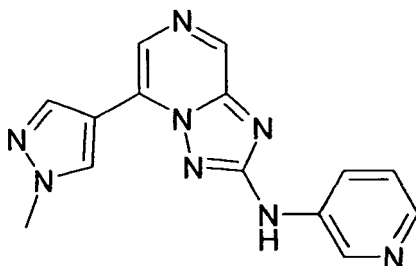
CL-EM: (método A) 370,0 (M+H), T.A. 2,8 min, 95,8% (máx.), 92,6% (220 nm);

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] 10,63 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,69 (s, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 7,96-7,89 (m, 4H), 4,03 (s, 3H), 3,16 (s, 3H);

HPLC: (método A) T.A. 2,7 min, 94,4% (máx.), 90,5% (254 nm).

- 15 Se preparan los siguientes compuestos de manera análoga:

[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-piridin-3-il-amina ("A12")



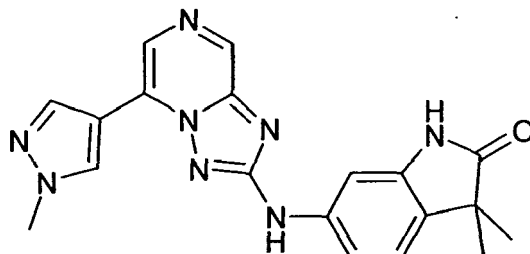
rendimiento: 24% (33 mg, sólido de color marrón claro);

CL-EM: (método A) 293,2 (M+H), T.A. 1,8 min, 98,8% (máx.), 98,3% (254 nm);

- 20 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] 10,22 (s, 1H), 8,92 (s, 1 H), 8,89 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 8,65 (s, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,24-8,20 (m, 1 H), 8,17 (dd, $J = 4,6, 1,3$ Hz, 1 H), 7,42-7,38 (m, 1H), 4,00 (s, 3H);

HPLC: (método A) T.A. 1,8 min, 99,2% (máx.), 98,6% (254 nm).

3,3-dimetil-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona ("A13")



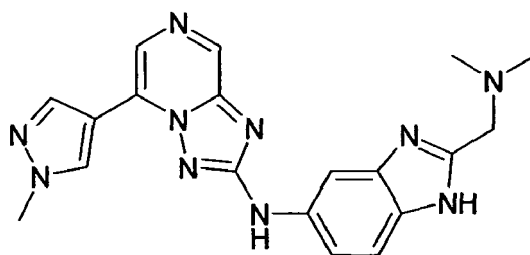
rendimiento: 66% (70 mg, sólido blanquecino);

5 CL-EM: (método A) 375,2 (M+H), T.A. 3,0 min, 97,9% (máx.), 96,8% (254 nm);

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 10,37 (s, 1H), 9,96 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,42 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,27-7,20 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 1,23 (s, 6H);

HPLC: (método A) T.A. 3,3 min, 97,6% (máx.), 96,9% (254 nm).

(2-dimetilaminometil-1H-benzoimidazol-5-il)-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina ("A14")



10

Se prepara el compuesto de manera análoga a "A6";

rendimiento: 11% (11 mg, sólido amarillo);

CL-EM: (método A) 389,2 (M+H), T.A. 2,1 min, 97,5% (máx.), 97,3% (254 nm);

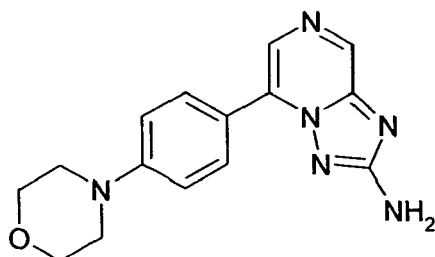
15 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 8,84 (s, 1 H), 8,65 (s, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 8,30 (s, 1H), 8,11 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,63-7,61 (m, 1 H), 7,29 (s. a., 1 H), 7,12 (s, 1 H), 4,11 (s, 3H), 3,97 (s, 2H), 2,51 (s, 6H);

HPLC: (método A) T.A. 2,2 min, 98,0% (máx.), 96,7% (254 nm).

Ejemplo 7

Síntesis de 5-[5-(4-morfolin-4-il-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona ("A15")

7.1 5-(4-morfolin-4-il-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamina



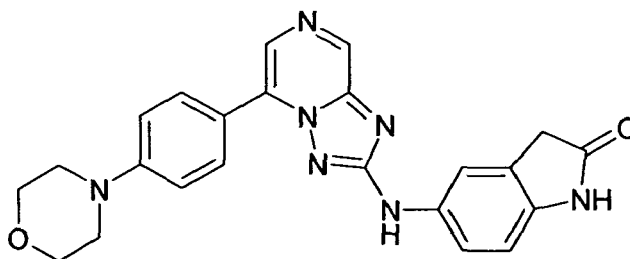
20

Se prepara el compuesto de manera análoga a "A1", etapa 1;

rendimiento: 45% (800 mg, sólido de color marrón claro);

CL-EM: (método A) 297,2 (M+H), T.A. 2,4 min, 89,2% (máx.), 93,2% (254 nm);

7.2 5-[5-(4-morfolin-4-il-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona ("A15")



5

Se prepara el compuesto de manera análoga a "A1";

rendimiento: 30% (30 mg, sólido amarillo);

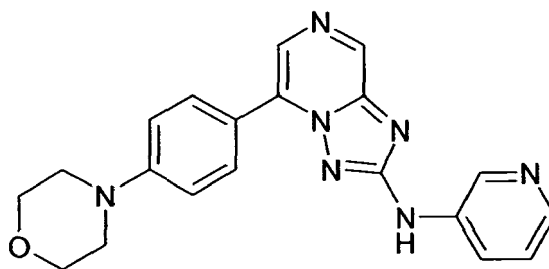
CL-EM: (método A) 428,2 (M+H), T.A. 3,1 min, 97,8% (máx.), 96,6% (254 nm);

10 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 10,22 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,31 (s, 1 H), 8,10 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,66 (s, 1 H), 7,48 (dd, $J = 8,4, 2,2$ Hz, 1 H), 7,14 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 6,75 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 3,77 (t, $J = 5,2$ Hz, 4H), 3,49 (s, 2H), 3,29-3,26 (m, 4H);

HPLC: (método A) T.A. 3,3 min, 96,2% (máx.), 95,5% (254 nm).

Se preparan los siguientes compuestos de manera análoga:

[5-(4-morfolin-4-il-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-piridin-3-il-amina ("A16")



15

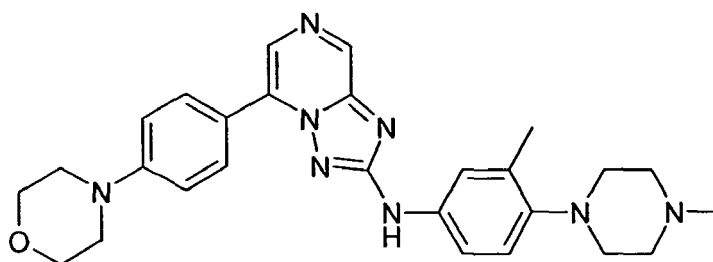
rendimiento: 20% (26 mg, sólido amarillo);

CL-EM: (método A) 374,2 (M+H), T.A. 2,5 min, 97,1% (máx.), 96,8% (254 nm);

20 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 10,62 (s, 1 H), 9,03 (s, 2H), 8,39 (s, 1 H), 8,36 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 8,30 (d, $J = 4,7$ Hz, 1 H), 8,09 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,64 (s. a., 1 H), 7,15 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 3,78 (t, $J = 5,0$ Hz, 4H), 3,29 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H);

HPLC: (método A) T.A. 2,5 min, 98,6% (máx.), 98,1% (254 nm).

[3-metil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-[5-(4-morfolin-4-il-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina ("A17")



rendimiento: 37% (37 mg, sólido marrón);

CL-EM: (método A) 485,3 (M+H), T.A. 3,1 min, 97,3% (máx.), 97,8% (254 nm);

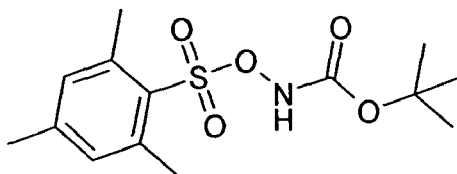
5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 9,76 (s, 1 H), 8,91 (s, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 8,12 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,56 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,50 (dd, $J = 8,6, 2,5$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,01 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 3,78 (t, $J = 5,0$ Hz, 4H), 3,28 (t, $J = 4,9$ Hz, 4H), 3,19-2,69 (m, 8H), 2,53 (s, 3H), 2,25 (s, 3H);

HPLC: (método A) T.A. 3,1 min, 97,2% (máx.), 97,8% (254 nm).

Ejemplo 8

Síntesis de (6-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-(4-metoxi-fenil)-amina ("A18")

10 8.1 N-(terc-butoxi carbonil)-O-(mesitilsulfonil)-hidroxilamina

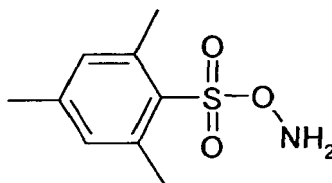


15 A una disolución de cloruro de 2-mesitilen-sulfonilo (2,0 g, 0,00914 mol) en THF seco (50 ml) se le añade N-Boc-hidroxilamina (1,21 g, 0,00914 mol) y se enfría hasta 0°C bajo atmósfera de N_2 . Se agita la mezcla de reacción durante 5 minutos. A esta mezcla se le añade trietilamina (1,1 g, 0,011 mol) lentamente a lo largo 10 minutos. Se agita la mezcla de reacción durante 1 hora 0°C y luego se elimina el disolvente a vacío. Se disuelve el residuo en diclorometano (50 ml) y se lava con agua (2 x 50 ml), NaHCO_3 acuoso al 10% (50 ml) y se seca sobre MgSO_4 . Luego se concentra a presión reducida a temperatura ambiente para obtener el producto como un sólido blanquecino. (2,1 g, 73%);

CCF: éter de pet./acetato de etilo (8/2) R_f - 0,4;

20 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 ; 400 MHz): δ [ppm] 11,16 (s, 1H), 7,12 (s, 2H), 2,49 (s, 6H), 2,28 (s, 3H), 1,23 (s, 9H).

8.2 2-[(aminooxi)sulfonil]-1,3,5-trimetilbenceno



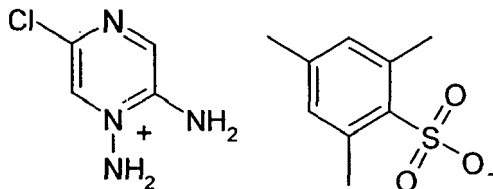
25 A N-(t-butoxi carbonil)-O-(mesitilsulfonil)-hidroxilamina (2,1 g, 0,0066 mol) se le añade ácido trifluoroacético (20 ml) lentamente a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agita la mezcla de reacción durante 30 minutos y se le añade agua (60 ml) lentamente y se agita la mezcla de reacción durante 15 minutos. Se filtra el precipitado y se lava varias veces con agua hasta que el pH del filtrado es neutro. Se seca el sólido blanco (1,4 g, 98%) en el embudo Buchner y se usa inmediatamente para la siguiente reacción.

Sólido blanco **PRECAUCIÓN:** el 2-[(aminooxi)sulfonil]-1,3,5-trimetilbenceno, también conocido como MSH es un compuesto altamente inestable y reactivo. Se sabe que explota cuando se manipula en grandes cantidades. Este

compuesto debe prepararse siempre en lotes y usarse inmediatamente para la siguiente reacción.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] 6,73 (s, 2H), 2,48 (s, 6H), 2,15 (s, 3H).

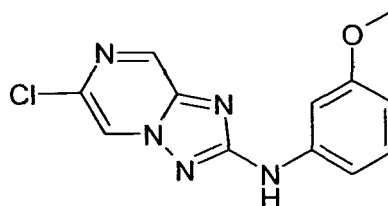
8.3 Mesitileno de 1,2-diamino-5-cloro-pirazinio



- 5 A una disolución de 5-amino-2-cloro-pirazina (1,75 g, 13,5 mmol) en diclorometano seco (75 ml) a 0°C bajo atmósfera de N_2 , se le añade 2-[(aminooxi)sulfonyl]-1,3,5-trimetilbenceno (3,36 g, 16,88 mmol) en diclorometano seco (50 ml) gota a gota y se agita la mezcla de reacción durante 3 horas a temperatura ambiente. Se concentra la mezcla de reacción hasta el mínimo y se añade dietil éter (100 ml) y se agita durante 15 minutos. Se filtra el precipitado, se lava con dietil éter para obtener el producto como un sólido marrón (3,2 g, 69,56%);

- 10 $^1\text{H-RMN}$: 400 MHz, DMSO-d_6 : δ [ppm] 8,99 (s. a., 2H), 8,42 (s, 1 H), 8,38 (s, 1H), 7,24-7,22 (m, 2H), 6,74 (s, 2H), 2,48 (s, 6H), 2,16 (s, 3H).

8.4 (6-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-(4-metoxi-fenil)-amina



- 15 A una disolución de isotiocianato de 3-metoxifenil (0,1 g, 5,87 mmol) en diclorometano seco (25 ml), se le añaden mesitileno de 1,2-diamino-5-cloro-pirazinio (2,52 g, 7,34 mmol) y diisopropiletilamina (3,79 g, 29,35 mmol) y se agita durante una hora. Se añade EDCI (2,24 g, 11,74 mmol) y se agita durante 6 horas. Se lleva la mezcla de reacción a agua, se separan las fases, se lava la fase orgánica con agua, salmuera, se seca sobre MgSO_4 anhidro y se concentra. Se purifica el producto en bruto mediante columna de sílice usando malla (de 60-120) para obtener el producto como un sólido de color marrón claro (0,55 g, 35,71%);

- 20 CCF: cloroformo/metanol (9,5/0,5) R_f - 0,3;

$^1\text{H-RMN}$: 400 MHz, DMSO-d_6 : δ [ppm] 10,01 (s, 1 H), 9,31 (d, $J = 1,16$ Hz, 1 H), 8,92 (d, $J = 1,12$ Hz, 1H), 7,38 (t, $J = 2,08$ Hz, 1 H), 7,25-7,18 (m, 2H), 6,54-6,51 (m, 1 H), 3,74 (s, 3H);

CL-EM: Masa hallada (M^+ , 276,0);

Método: A-TFA al 0,1% en H_2O , B-TFA al 0,1% en ACN: Flujo - 2,0 ml/min

- 25 Columna: XBridge C8 (50 X 4,6 mm, 3,5 μm), modo positivo

Rt (min): 3,79 de % de área -96,75 (máx.), 97,37 (254 nm);

HPLC

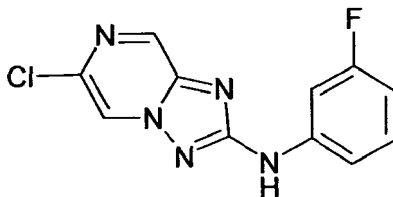
Método: A- A-TFA al 0,1% en H_2O , B-% de TFA en ACN: Flujo - 2,0 ml/min.

Columna: X Bridge C8 (50 X 4,6 mm, 3,5 μm)

- 30 Rt (min): 3,85 de % de área -96,68 (máx.), 97,02 (254 nm).

Se preparan los siguientes compuestos de manera análoga:

(6-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-(3-fluoro-fenil)-amina ("A19")



rendimiento: 0,5 g, 29,41%; color: sólido de color marrón claro;

CCF: cloroformo/metanol (9,5/0,5) R_f - 0,3;

5 $^1\text{H-RMN}$: 400 MHz, DMSO-d_6 : δ [ppm] 10,31 (s, 1H), 9,35 (d, $J = 1,24$ Hz, 1H), 8,97 (d, $J = 1,20$ Hz, 1 H), 7,68 (dt, $J = 2,32, 7,18$ Hz, 1 H), 7,42-7,30 (m, 2H), 6,73-6,77 (m, 1 H);

CL-EM: Masa hallada (M^+ , 264,0)

Método: A-TFA al 0,1% en H_2O B-TFA al 0,1% en ACN: Flujo - 2,0 ml/min.

Columna: XBridge C8 (50 X 4,6 mm, 3,5 μm), modo positivo

10 Rt (min): 4,25 de % de área 99,07 (máx.), 98,26 (254 nm);

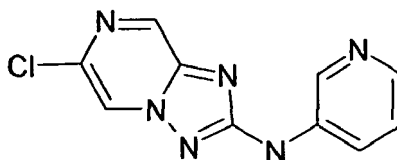
HPLC

Método: A- A-TFA al 0,1% en H_2O , B-% de TFA en ACN: Flujo - 2,0 ml/min.

Columna: X Bridge C8 (50 X 4,6 mm, 3,5 μm)

Rt (min): 4,11 de % de área 99,41 (máx.), 98,47 (254 nm).

15 (6-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-piridin-3-il-amina ("A20")



rendimiento: 0,026 g, 37,08%; color: sólido de color amarillo pálido;

$^1\text{H-RMN}$: 400 MHz, DMSO-d_6 : δ [ppm] 10,27 (s, 1H), 9,34 (d, $J = 1,24$ Hz, 1H), 8,97 (d, $J = 1,20$ Hz, 1H), 8,85 (d, $J = 2,48$ Hz, 1H), 8,17-8,13 (m, 2H), 7,37-7,34 (m, 1 H);

20 CL-EM: Masa hallada (M^+ , 247,0)

Método: A-TFA al 0,1% en H_2O , B-TFA al 0,1% en ACN: Flujo - 2,0 ml/min.

Columna: XBridge C8 (50 X 4,6 mm, 3,5 μm), modo positivo

Rt (min): 1,64 de % de área 97,82 (máx.), 96,52 (254 nm);

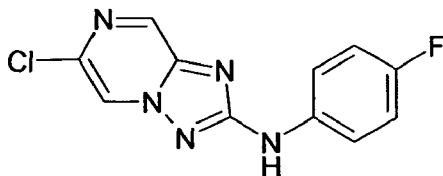
HPLC

25 Método: A- A-TFA al 0,1% en H_2O B-% de TFA en ACN: Flujo - 2,0 ml/min.

Columna: X Bridge C8 (50 X 4,6 mm, 3,5 μm)

Rt (min): 1,69 de % de área 98,07 (máx.), 96,67 (254 nm).

(6-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-(4-fluoro-fenil)-amina ("A21")



rendimiento: 0,023 g, 49,48%; color: sólido blanquecino;

5 ¹H-RMN: 400 MHz, DMSO-d₆: δ [ppm] 10,05 (s, 1 H), 9,30 (d, J = 1,12 Hz, 1 H), 8,91 (d, J = 1,16 Hz, 1 H), 7,71-7,66 (m, 2H), 7,20-7,14 (m, 2H);

CL-EM: Masa hallada (M+, 264,0);

Método: A-TFA al 0,1% en H₂O B-TFA al 0,1% en ACN: Flujo - 2,0 ml/min.

Columna: XBridge C8 (50 X 4,6 mm, 3,5 μm), modo positivo

10 Rt (min): 3,91 de % de área 99,11 (máx.), 98,98 (254 nm).

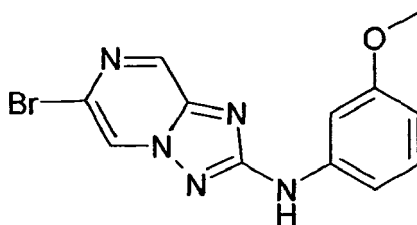
HPLC

Método: A- A-TFA al 0,1% en H₂O B-% de TFA en ACN: Flujo - 2,0 ml/min.

Columna: X Bridge C8 (50 X 4,6 mm, 3,5 μm)

Rt (min): 3,99 de % de área 99,3 (máx.), 99,42 (254 nm).

15 (6-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-(3-metoxi-fenil)-amina ("A22")



rendimiento: 2,3 g, 60%; color: sólido de color marrón claro;

CCF: cloroformo/metanol (9,5/0,5) R_f - 0,4;

20 ¹H-RMN: 400 MHz, DMSO-d₆: δ [ppm] 10,01 (s, 1H), 9,36 (d, J = 1,24 Hz, 1H), 8,91 (d, J = 1,20 Hz, 1 H), 7,38 (t, J = 2,16 Hz, 1H), 7,25-7,18 (m, 2H), 6,54-6,51 (m, 1 H), 3,74 (s, 3H);

CL-EM: Masa hallada (M+, 322,0)

Método: A-TFA al 0,1% en H₂O, B-TFA al 0,1% en ACN: Flujo - 2,0 ml/min.

Columna: XBridge C8 (50 X 4,6 mm, 3,5 μm), modo positivo

Rt (min): 3,88 de % de área 99,12 (máx.), 99,46 (254 nm);

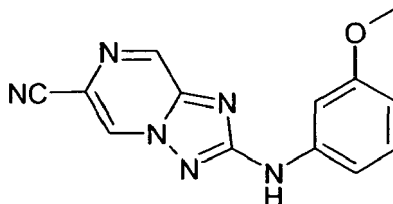
25 HPLC

Método: A- A-TFA al 0,1% en H₂O, B-% de TFA en ACN: Flujo - 2,0ml/min.

Columna: X Bridge C8 (50 X 4,6 mm, 3,5 μ m)

Rt (min): 3,93 de % de área 99,46 (máx.), 99,80 (254 nm).

(6-ciano-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-(3-metoxi-fenil)-amina ("A23")



- 5 1 H-RMN: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ [ppm] 10,22 (s, 1H), 9,83 (d, J = 1,16 Hz, 1H), 9,14 (d, J = 1,12 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 1,64 Hz, 1H), 7,25-7,23 (m, 2H), 6,58-6,55 (m, 1H), 3,75 (s, 3H);

CL-EM: Masa hallada (M+, 267,0)

Método: A-TFA al 0,1% en H₂O, B-TFA al 0,1% en ACN: Flujo - 2,0 ml/min.

Columna: XBridge C8 (50 X 4,6 mm, 3,5 μ m), modo positivo

- 10 Rt (min): 3,67 de % de área 98,79 (máx.), 98,78 (254 nm);

HPLC

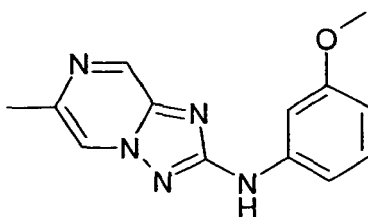
Método: A- A-TFA al 0,1% en H₂O, B-% de TFA en ACN: Flujo - 2,0 ml/min.

Columna: X Bridge C8 (50 X 4,6 mm, 3,5 μ m)

Rt (min): 3,66 de % de área 99,57 (máx.), 96,80 (254 nm).

15 Ejemplo 9

Síntesis de (3-metoxi-fenil)-(6-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina ("A24")



- 20 A una disolución de (6-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-(3-metoxifenil)-amina (0,1 g, 0,31 mmol) en acetonitrilo/agua (1:1, 8 ml), se le añaden ácido metilborónico (0,037 g, 0,62 mmol), bis(trifenilfosfino)dicloropaladio (II) (0,008 g, 0,01 mmol), carbonato de sodio (0,09 g, 0,93 mmol) y se desgasifica brevemente y se irradia en un microondas durante 30 minutos a 120°C. Se concentra la mezcla de reacción y se diluye con diclorometano al 50% en metanol y se hace pasar a través de Celite, se concentra el filtrado. Se purifica el producto en bruto mediante columna usando malla de gel de sílice (de 60-120) para obtener el producto como un sólido blanquecino (0,052 g, 50,9%);

- 25 CCF: éter de pet./acetato de etilo (7/3) R_f - 0,3;

1 H-RMN: 400 MHz, CDCl₃: δ [ppm] 8,93 (d, J = 1,32 Hz, 1H), 8,24 (t, J = 1,08 Hz, 1H), 7,36-7,34 (m, 2H), 7,29-7,24 (m, 1H), 7,08-7,11 (m, 1H), 6,61-6,58 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,60 (d, J = 0,60 Hz, 3H);

CL-EM: Masa hallada (M+, 256,30)

Método: A-TFA al 0,1% en H₂O, B-TFA al 0,1% en ACN: Flujo - 2,0 ml/min.

Columna: XBridge C8 (50 X 4,6 mm, 3,5 µm), modo positivo

Rt (min): 3,18 de % de área 96,51 (máx.), 96,80 (254 nm);

HPLC

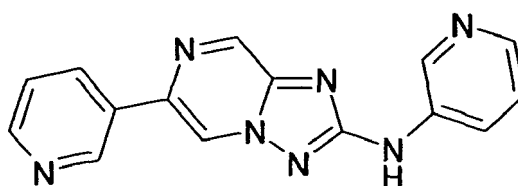
Método: A- A-TFA al 0,1% en H₂O, B-% de TFA en ACN: Flujo - 2,0 ml/min.

5 Columna: X Bridge C8 (50 X 4,6 mm, 3,5 µm)

Rt (min): 3,19 de % de área 98,85 (máx.), 97,92 (254 nm).

Ejemplo 10

Síntesis de piridin-3-il-(6-piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina ("A25")



10 rendimiento: 0,031 g, 21%; color: sólido de color marrón claro;

¹H-RMN: 400 MHz, DMSO-d₆: δ [ppm] 10,25 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 9,23 (s, 1 H), 8,90 (s, 1 H), 8,63 (d, J = 5,04 Hz, 1 H), 8,48 (d, J = 6,96 Hz, 1 H), 8,18 (t, J = 3,80 Hz, 2H), 7,56-7,53 (m, 1H), 7,39-7,36 (m, 1H);

CL-EM: Masa hallada (M+, 290,0)

Método: A-TFA al 0,1% en H₂O, B-TFA al 0,1% en ACN: Flujo - 2,0 ml/min.

15 Columna: XBridge C8 (50 X 4,6 mm, 3,5 µm), modo positivo

Rt (min): 3,67 de % de área -95,59 (máx.), 95,64 (254 nm);

HPLC

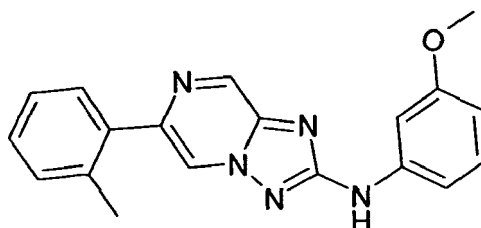
Método: A- A-0,1% NH₄HCO₃ en H₂O, B- ACN: Flujo - 2,0 ml/min.

Columna: X Bridge C8 (50 X 4,6 mm, 3,5 µm)

20 Rt (min): 3,78 de % de área -98,22 (máx.), 97,67 (254 nm).

Se prepara el siguiente compuesto de manera análoga

(3-metoxi-fenil)-(6-o-tolil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina ("A26")



rendimiento: 0,052 g, 50,9%; color: sólido blanquecino;

25 CCF: cloroformo/metanol (9,5/0,5) R_f - 0,4,

¹H-RMN: 400 MHz, DMSO-d₆: δ [ppm] 9,93 (s, 1H), 9,13 (d, J = 1,36 Hz, 1H), 9,06 (d, J = 1,36 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 7,24 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 2,20 Hz, 1H), 7,36-7,27 (m, 4H), 7,21 (t, J = 8,12 Hz, 1H), 6,53-6,51 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,38 (s, 3H);

CL-EM: Masa hallada (M+, 332,0)

5 Método: A-TFA al 0,1% en H₂O, B-TFA al 0,1% en ACN: Flujo - 2,0 ml/min.

Columna: XBridge C8 (50 X 4,6 mm, 3,5 μm), modo positivo

Rt (min): 4,67 de % de área -98,38 (máx.), 99,78 (254 nm);

HPLC

Método: A- A-TFA al 0,1% en H₂O, B-% de TFA en ACN: Flujo - 2,0 ml/min.

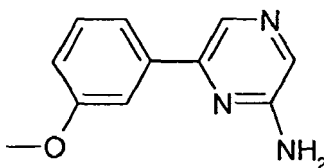
10 Columna: X Bridge C8 (50 X 4,6 mm, 3,5 μm)

Rt (min): 4,78 de % de área -98,25 (máx.), 99,81 (254 nm).

Ejemplo 10a

Síntesis de (3-fluoro-fenil)-[5-(3-Metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina

10a.16-(3-metoxi-fenil)-pirazin-2-ilamina



15

A una disolución de 2-amino-6-cloropirazina (0,5 g, 3,85 mmol) en una mezcla de tolueno/etanol (4:1, 10 ml), se le añaden ácido 3-metoxifenilborónico (0,64 g, 4,24 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,13 g, 0,11 mmol) y carbonato de cesio (2,51 g, 7,71 mmol), se desgasifica brevemente y se irradia en un microondas a 120°C durante 15 minutos. Se hace pasar la mezcla de reacción a través de Celite, se lava con diclorometano, se concentra el filtrado y se purifica mediante columna usando malla de gel de sílice (de 60-120) para obtener el producto como un sólido amarillo (0,34 g, 44,15%);

20

CCF: éter de pet./Acetato de etilo (7/3) R_f - 0,2;

¹H-RMN: 400 MHz, DMSO-d₆: δ [ppm] 8,27 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,57-7,52 (m, 2H), 7,37 (t, J = 7,88 Hz, 1H), 7,00-6,97 (m, 1H), 6,51 (s. a., 2H), 3,80 (s, 3H);

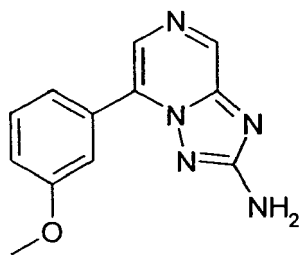
25 CL-EM: Masa hallada (M+, 202,3)

Método: A-TFA al 0,1% en H₂O, B-TFA al 0,1% en ACN: Flujo - 2,0 ml/min.

Columna: XBridge C8 (50 X 4,6 mm, 3,5 μm), modo positivo

Rt (min): 2,48 de % de área -98,79 (máx.), 99,35 (254 nm).

10a.25-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il-amina



- 5 A una disolución de 6-(3-metoxi-fenil)-pirazin-2ilamina (0,34 g, 1,68 mmol), en diclorometano seco (25 ml), se le añade isotiocianato de etoxicarbonilo (0,24 g, 1,85 mmol) y se calienta hasta 50°C durante 16 horas. Se concentra la mezcla de reacción y se lleva a una mezcla de metanol/etanol (1:1, 35 ml), se le añaden clorhidrato de hidroxilamina (0,58 g, 8,44 mmol) y diisopropiletilamina (0,65 g, 5,06 mmol) y se pone a reflujo a 80°C durante 3 horas. Se concentra la mezcla de reacción al mínimo y se enfría, se filtra, se lava con agua, acetonitrilo al 20% en dietil éter para obtener el producto como un sólido amarillo (0,25 g, 61,42 g).

¹H-RMN: 400 MHz, DMSO-d₆: δ [ppm] 8,82 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,59-7,67 (m, 2H), 7,48 (t, J = 7,80 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 7,28 Hz, 1H), 6,53 (s. a., 2H), 3,82 (s, 3H);

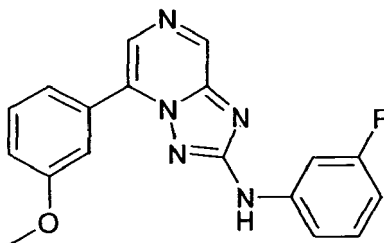
- 10 CL-EM: Masa hallada (M+, 242,3)

Método: A-TFA al 0,1% en H₂O, B-TFA al 0,1% en ACN: Flujo - 2,0 ml/min.

Columna: XBridge C8 (50 X 4,6 mm, 3,5 μm), modo positivo

Rt (min): 3,04 de % de área -87,06 (máx.), 90,54 (254 nm).

10a.3(3-fluoro-fenil)-[5-(3-Metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina



- 15 A una disolución de 5-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il-amina (0,1 g, 0,41 mmol) en terc-butanol seco (5 ml), se le añaden 3-cloro-1-fluorobenceno (0,0094 g, 0,82 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,016 g, 0,017 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo (0,016 g, 0,041 mmol) y hexametildisililamiduro de sodio (1 M/THF) (0,62 ml, 0,62 mmol), se desgasifica brevemente y se irradia en un microondas a 120°C durante 40 minutos. Se concentra la mezcla de reacción y directamente se purifica mediante columna de sílice usando malla (de 230-400) para obtener el producto como un sólido blanquecino (0,05 g, 35,90%);

CCF: cloroformo/metanol (9,5/0,5) R_f - 0,4;

- 25 ¹H-RMN: 400 MHz, DMSO-d₆: δ [ppm] 10,32 (s, 1 H), 9,14 (s, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 7,74-7,70 (m, 2H), 7,67-7,65 (m, 1H), 7,53 (t, J = 7,88 Hz, 1H), 7,41-7,39 (m, 1 H), 7,31 (q, J = 8,16 Hz, 1 H), 7,19-7,16 (m, 1H), 6,74-6,70 (m, 1H), 3,86 (s, 3H);

CL-EM: Masa hallada (M+, 336,3)

Método: A-TFA al 0,1% en H₂O, B-TFA al 0,1% en ACN: Flujo - 2,0 ml/min.

Columna: XBridge C8 (50 X 4,6 mm, 3,5 μm), modo positivo

Rt (min): 4,62 de % de área -95,42 (máx.), 97,75 (254 nm);

- 30 HPLC

Método: A- A-TFA al 0,1% en H₂O, B-% de TFA en ACN: Flujo - 2,0 ml/min.

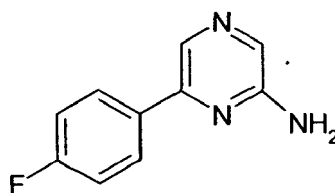
Columna: X Bridge C8 (50 X 4,6 mm, 3,5 μm)

Rt (min): 4,61 de % de área -97,72 (máx.), 98,03 (254 nm).

Ejemplo 11

- 5 Se prepara [5-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-piridin-3-il-amina ("A27") de manera análoga al ejemplo 10a

11,1 6-(4-fluoro-fenil)-pirazin-2-ilamina



- 10 ¹H-RMN: 400 MHz, DMSO-d₆: δ [ppm] 8,26 (s, 1H), 8,02-8,05 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,31-7,27 (m, 2H), 6,52 (s. a., 2H);

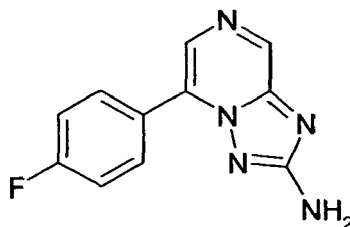
CL-EM: Masa hallada (M+, 190,0)

Método: A-TFA al 0,1% en H₂O, B-TFA al 0,1% en ACN: Flujo - 2,0 ml/min.

Columna: XBridge C8 (50 X 4,6 mm, 3,5 μm), modo positivo

Rt (min): 2,52 de % de área -96,57 (máx.).

- 15 11.2 5-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamina



- ¹H-RMN: 400 MHz, DMSO-d₆: δ [ppm] 8,82 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 8,13-8,10 (m, 2H), 7,45-7,40 (m, 2H), 6,55 (s. a., 2H);

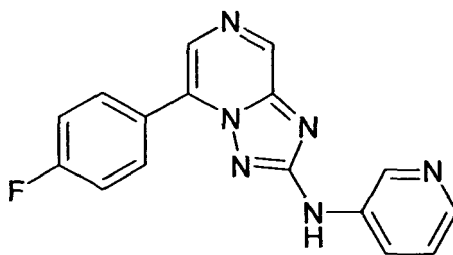
CL-EM: Masa hallada (M+, 230,0)

- 20 Método: A-TFA al 0,1% en H₂O, B-TFA al 0,1% en ACN: Flujo - 2,0 ml/min.

Columna: XBridge C8 (50 X 4,6 mm, 3,5 μm), modo positivo

Rt (min): 3,02 de % de área -97,52 (máx.), 97,50 (220nm).

11.3 [5-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-piridin-3-il-amina ("A27")



rendimiento: 0,015 g, 11,90%; color: sólido blanquecino

$^1\text{H-RMN}$: 400 MHz, DMSO-d_6 : δ [ppm] 10,26 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,85 (d, $J = 2,36$ Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,30-8,13 (m, 4H), 7,49 (t, $J = 8,84$ Hz, 2H), 7,36-7,32 (m, 1H);

5 CL-EM: Masa hallada (M^+ , 307,3)

Método: A-TFA al 0,1% en H_2O , B-TFA al 0,1% en ACN: Flujo - 2,0 ml/min.

Columna: XBridge C8 (50 X 4,6 mm, 3,5 μm), modo positivo

Rt (min): 3,67 de % de área -92,99 (máx.), 93,45 (254 nm).

HPLC

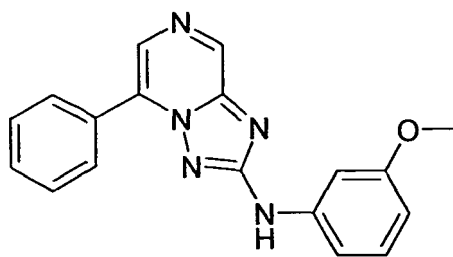
10 Método: A- A-TFA al 0,1% en H_2O , B-% de TFA en ACN: Flujo - 2,0 ml/min.

Columna: X Bridge C8 (50 X 4,6 mm, 3,5 μm)

Rt (min): 2,58 de % de área -95,92 (máx.), 94,84 (254 nm).

Se prepara el siguiente compuesto de manera análoga

(3-metoxi-fenil)-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina ("A28")



15

rendimiento: 0,061 g, 40,99%; color: sólido de color amarillo pálido;

CCF: cloroformo/metanol (9,5/0,5) R_f - 0,4;

$^1\text{H-RMN}$: 400 MHz, DMSO-d_6 : δ [ppm] 10,01 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,14-8,11 (m, 2H), 7,62-7,59 (m, 3H), 7,51 (t, $J = 1,20$ Hz, 1H), 7,18-7,14 (m, 2H), 6,50-6,48 (m, 1H), 3,72 (s, 3H);

20 CL-EM: Masa hallada (M^+ , 318,3)

Método: A-TFA al 0,1% en H_2O , B-TFA al 0,1% en ACN: Flujo - 2,0 ml/min.

Columna: XBridge C8 (50 X 4,6 mm, 3,5 μm), modo positivo

Rt (min): 4,46 de % de área 99,03 (máx.), 99,01 (254 nm);

HPLC

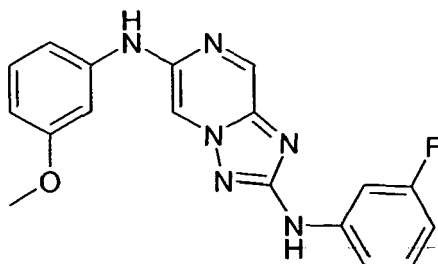
Método: A- A-TFA al 0,1% en H₂O, B-% de TFA en ACN: Flujo - 2,0 ml/min.

Columna: X Bridge C8 (50 X 4,6 mm, 3,5 μm)

Rt (min): 4,37 de % de área 96,18 (máx.), 97,66 (254 nm).

Ejemplo 12

- 5 N2-(3-fluoro-fenil)-N6-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,6-diamina



- 10 A una disolución de (6-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-(3-fluoro-fenil)-amina (0,1 g, 0,31 mmol) en 1,4-dioxano seco (4 ml), se le añadieron m-anisidina (0,034 g, 0,28 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,018 g, 0,032 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,14 g, 0,015 mmol), carbonato de cesio (0,15 g, 0,46 mmol), se desgasificó brevemente, se sonicó durante 5 minutos y se calentó en un tubo sellado a 120°C durante 12 horas. Se hace pasar la mezcla de reacción a través de Celite y se lava con metanol al 30% en diclorometano (20 ml), se concentra el filtrado y se purifica mediante cromatografía en columna usando malla de gel de sílice (de 230-400) para obtener el producto como un sólido blanquecino (0,144 g, 43,8%);

CCF: éter de pet./Acetato de etilo (5/5) R_f - 0,2.

- 15 ¹H-RMN: 400 MHz, DMSO-d₆: δ [ppm] 10,05 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,86 (d, J = 1,36 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 1,36 Hz, 1H), 7,69 (dt, J = 2,32, 7,24 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 1,16, 8,26 Hz, 1H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,16 (t, J = 8,12 Hz, 1H), 7,01 (t, J = 2,24 Hz, 1 H), 6,95 (dd, J = 1,96, 7,80 Hz, 1 H), 6,72-6,68 (m, 1H), 6,47 (dd, J = 2,40, 8,12 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H);

CL-EM: Masa hallada (M+, 351,0)

- 20 Método: A-TFA al 0,1% en H₂O, B-TFA al 0,1% en ACN: Flujo - 2,0 ml/min.

Columna: XBridge C8 (50 X 4,6 mm, 3,5 μm), modo positivo

Rt (min): 4,67 de % de área 99,40 (máx.), 98,45 (254 nm).

HPLC

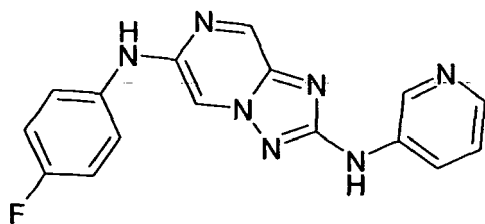
Método: A- A-TFA al 0,1% en H₂O, B-% de TFA en ACN: Flujo - 2,0 ml/min.

- 25 Columna: X Bridge C8 (50 X 4,6 mm, 3,5 μm)

Rt (min): 4,67 de % de área 99,57 (máx.), 99,09 (254 nm).

Se prepara el siguiente compuesto de manera análoga

N6-(4-fluoro-fenil)-N2-piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,6-diamina ("A29")



rendimiento: 0,014 g, 3,23%; color: sólido de color marrón pálido;

¹H-RMN: 400 MHz, DMSO-d₆: δ [ppm] 10,00 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,84 (d, J = 2,92 Hz, 2H), 8,28 (d, J = 1,24 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 8,48 Hz, 1 H), 8,12 (d, J = 4,52 Hz, 1H), 7,42-7,39 (m, 2H), 7,35-7,31 (m, 1H), 7,12 (t, J = 6,68 Hz, 2H);

5

CL-EM: Masa hallada (M+, 322,0)

Método: A-TFA al 0,1% en H₂O, B-TFA al 0,1% en ACN: Flujo - 2,0 ml/min.

Columna: XBridge C8 (50 X 4,6 mm, 3,5 μm), modo positivo

Rt (min): 2,81 de % de área 95,12 (máx.), 95,94 (254 nm);

10 HPLC

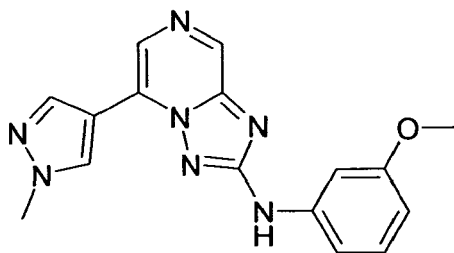
Método: A- A-TFA al 0,1% en H₂O, B-% de TFA en ACN: Flujo - 2,0 ml/min.

Columna: X Bridge C8 (50 X 4,6 mm, 3,5 μm)

Rt (min): 2,87 de % de área 96,95 (máx.), 95,08 (254 nm).

Se prepara el siguiente compuesto de manera análoga al ejemplo 10a

15 (3-metoxi-fenil)-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina ("A30")



rendimiento: 0,0071 g, 29,72%; color: sólido de color marrón claro;

CCF: cloroformo/metanol (9,5/0,5) R_f - 0,4;

¹H-RMN: 400 MHz, DMSO-d₆: δ [ppm] 9,99 (s, 1 H), 8,89 (s, 1 H), 8,83 (s, 1 H), 8,62 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,49-7,48 (m, 1H), 7,25-7,23 (m, 2H), 6,55-6,52 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,79 (s, 3H);

20

CL-EM: Masa hallada (M+, 323,3)

Método: A-TFA al 0,1% en H₂O, B-TFA al 0,1% en ACN: Flujo - 2,0 ml/min.

Columna: XBridge C8 (50 X 4,6 mm, 3,5 μm), modo positivo

Rt (min): 3,33 de % de área -94,37 (máx.), 94,62 (254 nm).

25 HPLC

Método: A- A-TFA al 0,1% en H₂O, B-% de TFA en ACN: Flujo - 2,0 ml/min.

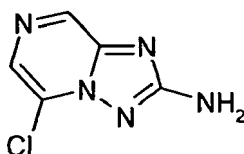
Columna: X Bridge C8 (50 X 4,6 mm, 3,5 μm)

Rt (min): 3,34 de % de área -96,30 (máx.), 96,75 (254 nm).

Ejemplo 13

5 Síntesis de (4-morfolin-4-il-fenil)-[5-(1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina ("A31")

13.1 5-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamina



10 A una disolución de 2-amino-6-cloropirazina (15,0 g, 115,8 mmol) en tetrahidrofurano seco (150 ml), se le añade isotiocianato de etoxicarbonilo (16,7 g, 127,4 mmol) y se calienta hasta 50°C durante 12 horas. Se concentra la mezcla de reacción y se suspende en etanol/metanol (1:1, 300 ml), se le añaden clorhidrato de hidroxilamina (40,09 g, 576,9 mmol) y diisopropiletilamina (44,73 g, 346,1 mmol) y se calienta hasta 80°C durante 3 horas. Se concentra la mezcla de reacción y se lleva a agua la masa en bruto y se filtra, se lava con agua, acetonitrilo frío, dietil éter, para obtener el producto como un sólido de color amarillo pálido (14,0 g, 71,42%);

CCF: cloroformo/metanol (9,5/0,5) R_f- 0,2.

15 ¹H-RMN: 400 MHz, DMSO-d₆: δ [ppm] 8,80 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 6,75 (s. a., 2H);

CL-EM: Masa hallada (M+, 170,0)

Método: A-TFA al 0,1% en H₂O, B-TFA al 0,1% en ACN: Flujo - 1,0 ml/min.

Columna: XBridge C8 (50 X 4,6 mm, 3,5 μm), modo positivo

Rt (min): 2,01 de % de área -99,66 (máx.), 99,51 (220 nm);

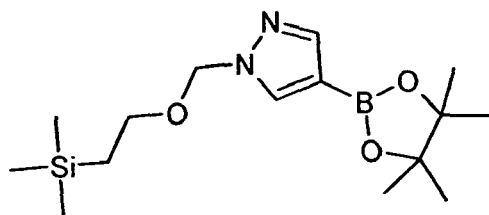
20 HPLC

Método: A- A-TFA al 0,1% en H₂O, B-% de TFA en ACN: Flujo - 1,0 ml/min.

Columna: XBridge C8 (50 X 4,6 mm, 3,5 μm)

Rt (min): 2,02 de % de área - 99,23 (máx.), 99,05 (220nm).

13.2 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazol



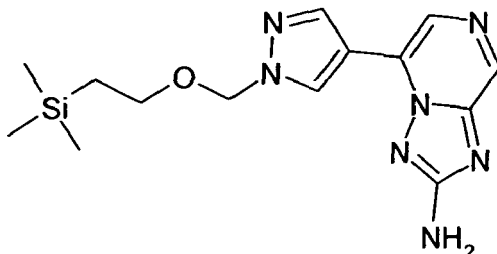
25

30 A una disolución de éster de pinacol del ácido 1H-pirazol-4-borónico (0,5 g, 2,57 mmol), en tetrahidrofurano/acetonitrilo (3:2, 20 ml), se le añaden 2-(clorometoxietil)trimetilsilano (0,51 g, 3,09 mmol) y carbonato de cesio (1,67 g, 5,15 mmol) y se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. Se filtra la mezcla de reacción a través de Celite, y se concentra, se lleva la masa en bruto a acetato de etilo (30 ml), se lava con agua, disolución de salmuera, se seca sobre anhidro MgSO₄ y se concentra para obtener el producto as aceite marrón (0,55 g, 65,94%);

CCF: éter de pet./acetato de etilo(8/2) R_f - 0,5;

$^1\text{H-RMN}$: 400 MHz, DMSO-d_6 : δ [ppm] 8,08 (s, 1H), 7,64 (s, 1 H), 5,40 (s, 2H), 3,48-3,54 (m, 2H), 1,24 (s, 12H), 0,81-0,85 (m, 2H), -0,049(s, 9H);

13.3 5-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazol-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamina



5

A una disolución de 5-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamina (0,3 g, 1,77 mmol) en 1,2-dimetoxietano/agua (9:1, 10 ml), se le añaden 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazol (0,86 g, 2,66 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,061 g, 0,05 mmol) y bicarbonato de sodio (0,44 g, 5,32 mmol), se desgasifica brevemente y se irradia en un microondas a 120°C durante 45 minutos. Se hace pasar la mezcla de reacción a través de Celite, se lava con diclorometano/metanol (1:1, 25 ml), se concentra el filtrado y se purifica mediante columna de sílice usando malla (de 230-400) para obtener el producto como un sólido blanquecino (0,09 g, 96,77%);

10

CCF: cloroformo/metanol (9,5/0,5) R_f - 0,2;

$^1\text{H-RMN}$: 400 MHz, DMSO-d_6 : δ [ppm] 8,97 (s, 1 H), 8,69 (s, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,55(s, 1 H), 6,55 (s. a., 2H), 5,54 (s, 2H), 3,58 (t, $J = 8,12$ Hz, 2H), 0,85 (t, $J = 8,00$ Hz, 2H), -0,051(s, 9H);

15

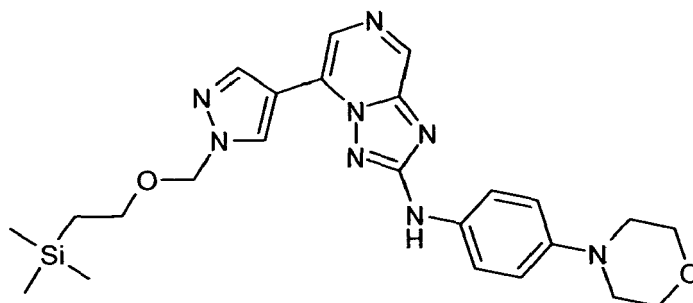
CL-EM: Masa hallada (M^+ , 332,3);

Método: A-TFA al 0,1% en H_2O , B-TFA al 0,1% en ACN: Flujo - 2,0 ml/min.

Columna: XBridge C8 (50 X 4,6 mm, 3,5 μm), modo positivo

R_t (min): 3,92 de % de área -74,45 (máx.).

20 13.4 (4-morfolin-4-il-fenil)-{5-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazol-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il}-amina



25

A una disolución de 5-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazol-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamina (0,09 g, 0,27 mmol) en *terc*-butanol seco (5 ml), se le añaden 4-(4-clorofenil)-morfolina (0,08 g, 0,40 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N -dimetilamino)bifenilo (0,01 g, 0,03 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,01 g, 0,01 mmol) y hexametildisililamido de sodio (1 M/THF) (0,4 ml), se desgasifica brevemente y se irradia en un microondas 150°C durante 45 minutos. Se filtra la mezcla de reacción a través de Celite, se lava con diclorometano/metanol (1:1, 10 ml), se concentra el filtrado y se purifica mediante columna de sílice usando malla (de 230-400) para obtener el producto como un sólido amarillo (0,05 g, 37,59%);

CCF: cloroformo/metanol (9,5/0,5) R_f - 0,3;

$^1\text{H-RMN}$: 400 MHz, DMSO-d_6 : δ [ppm] 9,73 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,62 (d, $J =$

30

9,04 Hz, 2H), 6,77 (d, J = 167,84 Hz, 2H), 5,59-5,58 (m, 2H), 3,74 (t, J = 4,92 Hz, 4H), 3,62 (t, J = 8,12 Hz, 2H), 3,03 (t, J = 4,80 Hz, 4H), 0,86 (t, J = 7,84 Hz, 2H), -0,054 (s, 9H);

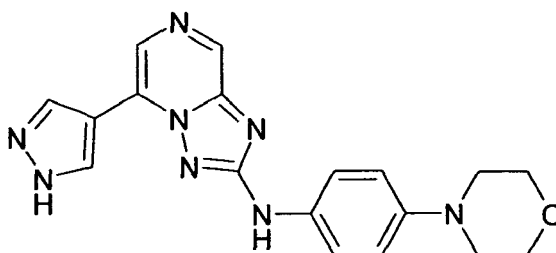
CL-EM: Masa hallada (M+, 493,3);

Método: A-TFA al 0,1% en H₂O, B-TFA al 0,1% en ACN: Flujo - 2,0 ml/min.

5 Columna: XBridge C8 (50 X 4,6 mm, 3,5 μm), modo positivo

Rt (min): 3,98 de % de área -87,00 (máx.), 89,03 (254 nm).

13.5 (4-morfolin-4-il-fenil)-[5-(1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina ("A31")



10 A una disolución de (4-morfolin-4-il-fenil)-[5-[1-(2-trimetilsilanil-etoxi-metil)-1H-pirazol-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina (0,05 g, 0,1 mmol) en metanol seco (3 ml), se le añade HCl en metanol (5 ml) y se agita durante 12 horas. Se concentra la mezcla de reacción y se lleva la masa en bruto a agua (15 ml), se neutraliza con Na₂CO₃ y se ajusta a pH~8, se extrae con diclorometano, se seca sobre anhídrido MgSO₄, se concentra y se purifica mediante columna de sílice usando malla (de 230-400) para obtener el producto como un sólido amarillo (0,004 g, 16,66%);

15 ¹H-RMN: 400 MHz, DMSO-d₆: δ [ppm] 13,54 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 8,89 (s, 1 H), 8,83 (s, 1 H), 8,65 (s, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 7,61 (d, J = 9,04 Hz, 2H), 6,96 (d, J = 9,08 Hz, 2H), 3,74 (t, J = 4,88 Hz, 4H), 3,04 (t, J = 4,76 Hz, 4H);

CL-EM: Masa hallada (M+, 363,3);

Método: A-TFA al 0,1% en H₂O, B-TFA al 0,1% en ACN: Flujo - 2,0 ml/min.

Columna: XBridge C8 (50 X 4,6 mm, 3,5 μm), modo positivo

Rt (min): 1,99 De % de área -97,48 (máx.), 97,97 (254 nm);

20 HPLC

Método: A- A-TFA al 0,1% en H₂O, B-% de TFA en ACN: Flujo - 2,0 ml/min.

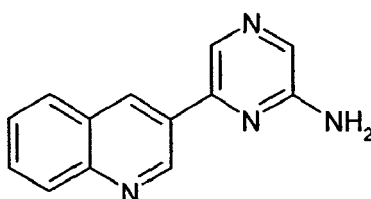
Columna: XBridge C8 (50 X 4,6 mm, 3,5 μm)

Rt (min): 2,04 de % de área - 98,46 (máx.), 98,52 (254 nm).

Ejemplo 14

25 Síntesis de (4-morfolin-4-il-fenil)-(5-quinolin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina ("A32")

14.1 6-quinolin-3-il-pirazin-2-ilamina



- 5 A una disolución de 2-amino-6-cloro-pirazina (0,3 g, 2,31 mmol) en tolueno/etanol (9:1, 10 ml), se le añaden éster de pinacol del ácido quinolin-3-borónico (0,65 g, 2,54 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,08 g, 0,069 mmol) y carbonato de cesio (1,5 g, 4,60 mmol), se desgasifica brevemente y se irradia en un microondas a 130°C durante una hora. Se hace pasar la mezcla de reacción a través de Celite, se lava con diclorometano/metanol (1:1, 25 ml), se concentra el filtrado y se purifica mediante columna de sílice usando malla (de 230-400) para obtener el producto como un sólido amarillo (0,25 g, 49,61%);

CCF: cloroformo/metanol (9,5/0,5) R_f - 0,4;

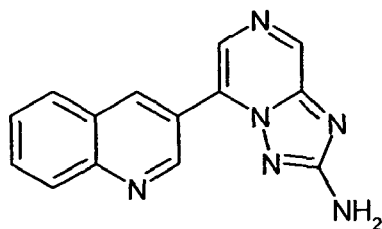
CL-EM: Masa hallada (M+, 223,0)

Método: A-TFA al 0,1% en H₂O, B-TFA al 0,1% en ACN: Flujo - 2,0 ml/min.

- 10 Columna: XBridge C8 (50 X 4,6 mm, 3,5 μ m), modo positivo

Rt (min): 1,67 de % de área -99,35 (máx.).

14.2 5-quinolin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamina



- 15 A una disolución de 6-quinolin-3-il-pirazin-2-ilamina (0,25 g, 1,14 mmol) en tetrahidrofurano seco (30 ml), se le añade isotiocianato de etoxicarbonilo (0,16 g, 1,26 mmol) y se calienta hasta 50°C durante 12 horas. Se concentra la mezcla de reacción y se suspende en etanol/metanol (1:1, 50 ml), se le añaden clorhidrato de hidroxilamina (0,49 g, 7,08 mmol) y diisopropiltilamina (0,54 g, 4,24 mmol) y se calienta hasta 80°C durante 6 horas. Se concentra la mezcla de reacción y se lleva la masa en bruto a agua y se filtra, se lava con agua, acetonitrilo frío y dietil éter para obtener el producto como un sólido de color amarillo pálido (0,05 g, 8%);

- 20 CCF: cloroformo/metanol (9,5/0,5) R_f - 0,2;

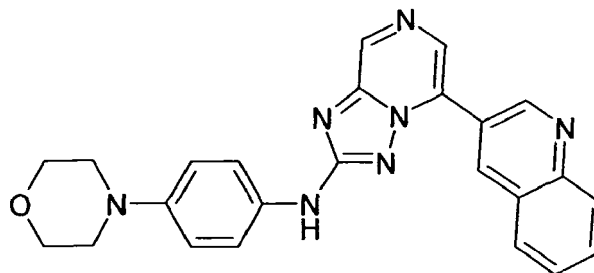
CL-EM: Masa hallada (M+, 263,0)

Método: A-TFA al 0,1% en H₂O, B-TFA al 0,1% en ACN: Flujo - 2,0 ml/min.

Columna: XBridge C8 (50 X 4,6 mm, 3,5 μ m), modo positivo

Rt (min): 1,76 de % de área -95,72 (máx.), 90,35 (254 nm).

- 25 14.3 (4-morfolin-4-il-fenil)-(5-quinolin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina ("A32")



- 30 A una disolución de 5-quinolin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamina (0,04 g, 0,15 mmol) en *tert*-butanol seco (5 ml), se le añaden 4-(4-clorofenil)-morfolina (0,045 g, 0,22 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo (0,006 g, 0,015 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,006 g, 0,006 mmol) y hexametildisililamiduro de sodio (1 M/THF) (0,23 ml), se desgasifica brevemente y se irradia en un microondas 150°C durante una hora. Se filtra la mezcla de reacción a través de Celite, se lava con diclorometano/metanol (1:1, 10 ml), se concentra el filtrado y se

purifica mediante columna de sílice usando malla (de 230-400) para obtener el producto como un sólido amarillo (0,017 g, 21,6%);

CCF: cloroformo/metanol (9,5/0,5) R_f - 0,3;

5 $^1\text{H-RMN}$: 400 MHz, DMSO-d_6 : δ [ppm] 9,77 (s, 1H), 9,57 (d, $J = 2,24$ Hz, 1H), 9,17 (d, $J = 2,04$ Hz, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,55 (s, 1 H), 8,13-8,16 (m, 2H), 7,91 (dt, $J = 1,48, 6,94$ Hz, 1H), 7,75 (dt, $J = 1,04, 7,02$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 9,04$ Hz, 2H), 6,91 (d, $J = 9,08$ Hz, 2H), 3,72 (t, $J = 4,92$ Hz, 4H), 3,01 (t, $J = 4,08$ Hz, 4H);

CL-EM: Masa hallada (M^+ , 424,3)

Método: A-TFA al 0,1% en H_2O , B-TFA al 0,1% en ACN: Flujo - 2,0 ml/min.

Columna: XBridge C8 (50 X 4,6 mm, 3,5 μm), modo positivo

10 R_t (min): 2,49 de % de área -98,12 (máx.), 97,50 (254 nm);

HPLC

Método: A- A-TFA al 0,1% en H_2O , B-% de TFA en ACN: Flujo - 2,0 ml/min.

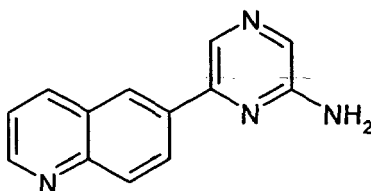
Columna: XBridge C8 (50 X 4,6 mm, 3,5 μm)

R_t (min): 2,50 de % de área - 97,91 (máx.), 97,47 (254 nm).

15 Ejemplo 15

Síntesis de (4-morfolin-4-il-fenil)-(5-quinolin-6-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina ("A33")

15.1 6-quinolin-6-il-pirazin-2-ilamina



20 A una disolución de 2-amino-6-cloropirazina (0,25 g, 3,86 mmol) en tolueno/etanol (9:1, 10 ml), se le añaden éster de pinacol del ácido 6-quinolinborónico (1,08 g, 4,24 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,13 g, 0,11 mmol) y carbonato de cesio (2,5 g, 7,7 mmol), se desgasifica brevemente y se irradia en un microondas a 130°C durante una hora. Se hace pasar la mezcla de reacción a través de Celite, se lava con diclorometano/metanol (1:1, 25 ml), se concentra el filtrado y se purifica mediante columna de sílice usando malla (de 230-400) para obtener el producto como un sólido amarillo (0,51 g, 59,44%);

25 CCF: cloroformo/metanol (9,5/0,5) R_f - 0,2;

$^1\text{H-RMN}$: 400 MHz, DMSO-d_6 : δ [ppm] 8,92 (dd, $J = 1,68, 4,20$ Hz, 1H), 8,62 (d, $J = 1,88$ Hz, 1 H), 8,43-8,46 (m, 2H), 8,38 (dd, $J = 2,00, 8,86$ Hz, 1 H), 8,09 (d, $J = 8,84$ Hz, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,55-7,59 (m, 1 H), 6,62 (s. a., 2H);

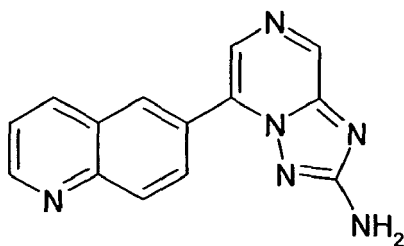
CL-EM: Masa hallada (M^+ , 223,3)

Método: A-TFA al 0,1% en H_2O , B-TFA al 0,1% en ACN: Flujo - 2,0 ml/min.

30 Columna: XBridge C8 (50 X 4,6 mm, 3,5 μm), modo positivo

R_t (min): 1,41 de % de área -95,35 (máx.), 95,76 (254 nm).

15.2 5-quinolin-6-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamina



5 A una disolución de 6-quinolin-6-il-1,2-dihidro-pirazin-2-ilamina (0,51 g, 2,29 mmol) en tetrahidrofurano seco (20 ml), se le añade isotiocianato de etoxicarbonilo (0,33 g, 2,52 mmol) y se calienta hasta 50°C durante 12 horas. Se concentra la mezcla de reacción y se suspende en etanol/metanol (1:1, 50 ml), se le añaden clorhidrato de hidroxilamina (0,79 g, 11,46 mmol) y diisopropiletilamina (0,88 g, 6,87 mmol) y se calienta hasta 80°C durante 12 horas. Se concentra la mezcla de reacción y se lleva la masa en bruto a agua y se filtra, se lava con agua, acetonitrilo frío y dietil éter para obtener el producto como un sólido de color amarillo pálido (0,45 g, 74,98%);

CCF: cloroformo/metanol (9,5/0,5) R_f - 0,3;

10 $^1\text{H-RMN}$: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ [ppm] 9,00 (dd, $J = 1,60, 4,18$ Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,70 (d, $J = 1,84$ Hz, 1H), 8,49 (d, $J = 7,68$ Hz, 1H), 8,39 (dd, $J = 2,00, 8,86$ Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,18 (d, $J = 8,84$ Hz, 1H), 7,62-7,65 (m, 1H), 6,59 (s. a., 2H);

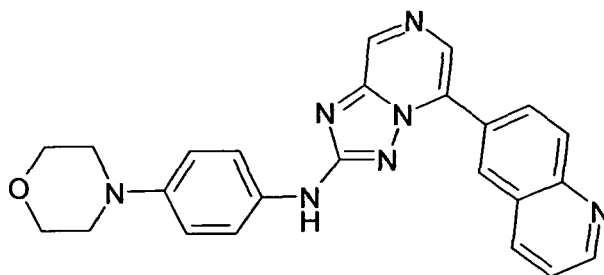
CL-EM: Masa hallada (M^+ , 263,3)

Método: A-TFA al 0,1% en H_2O , B-TFA al 0,1% en ACN: Flujo - 2,0 ml/min.

Columna: XBridge C8 (50 X 4,6 mm, 3,5 μm), modo positivo

15 R_t (min): 1,29 de % de área -89,08 (máx.), 90,99 (254 nm).

15.3 (4-morfolin-4-il-fenil)-(5-quinolin-6-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina ("A33")



20 A una disolución de 5-quinolin-6-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamina (0,09 g, 0,34 mmol) en *tert*-butanol seco (5 ml), se le añaden 4-(4-clorofenil)-morfolina (0,101 g, 0,51 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo (0,013 g, 0,03 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,013 g, 0,01 mmol) y hexametildisililamiduro de sodio (1 M/THF) (0,51 ml), se desgasifica brevemente y se irradia en un microondas 150°C durante 30 minutos. Se filtra la mezcla de reacción a través de Celite, se lava con diclorometano/metanol (1:1, 10 ml), se concentra el filtrado y se purifica mediante columna de sílice usando malla (de 230-400) para obtener el producto como un sólido naranja (0,024 g, 16,62%);

25 CCF: cloroformo/metanol (9,5/0,5) R_f - 0,3;

$^1\text{H-RMN}$: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ [ppm] 9,76 (s. a., 1H), 9,07 (s, 1H), 9,03 (dd, $J = 1,76, 4,22$ Hz, 1 H), 8,78 (d, $J = 2,00$ Hz, 1 H), 8,46-8,53 (m, 3H), 8,22-8,24 (m, 1H), 7,65-7,68 (m, 1 H), 7,59 (dd, $J = 2,12, 8,02$ Hz, 2H), 6,90-6,92 (m, 2H), 3,72 (t, $J = 4,92$ Hz, 4H), 3,01 (t, $J = 4,84$ Hz, 4H);

CL-EM: Masa hallada (M^+ , 424,0)

30 Método: A-TFA al 0,1% en H_2O , B-TFA al 0,1% en ACN: Flujo - 2,0 ml/min.

Columna: XBridge C8 (50 X 4,6 mm, 3,5 μm), modo positivo

Rt (min): 2,00 de % de área -98,18 (máx.), 98,12 (254 nm).

HPLC

Método: A- A-TFA al 0,1% en H₂O, B-% de TFA en ACN: Flujo - 2,0 ml/min.

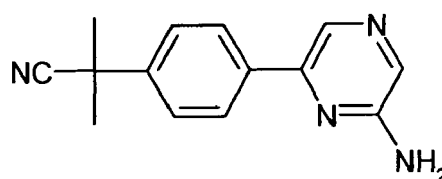
Columna: XBridge C8 (50 X 4,6 mm, 3,5 μm)

5 Rt (min): 1,99 de % de área - 99,54 (máx.), 99,53 (254 nm).

Ejemplo 16

Síntesis de 2-metil-2-{4-[2-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-5-il]-fenil}-propionitrilo ("A34")

16.1 2-[4-(6-amino-pirazin-2-il)-fenil]-2-metil-propionitrilo



10 A una disolución de 2-amino-6-cloro-pirazina (0,5 g, 3,86 mmol) en tolueno/etanol (9:1, 10 ml), se le añaden ácido 4-(1-ciano-1-metiletil)fenilborónico (0,8 g, 4,24 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,13 g, 0,11 mmol) y carbonato de cesio (2,5 g, 7,72 mmol), se desgasifica brevemente y se irradia en un microondas a 130°C durante una hora. Se hace pasar la mezcla de reacción a través de Celite, se lava con diclorometano/metanol (1:1, 25 ml), se concentra el filtrado y se purifica mediante columna de sílice usando malla (de 230-400) para obtener el producto como un sólido amarillo (0,63 g, 69,28%);

15 CCF: cloroformo/metanol (9,5/0,5) R_f - 0,2;
¹H-RMN: 400 MHz, DMSO-d₆: δ [ppm] 8,29 (s, 1H), 8,03 (dd, J = 1,92, 6,68 Hz, 2H), 7,85 (s, 1 H), 7,61 (dd, J = 1,88, 6,68 Hz, 2H), 6,54 (s. a., 2H), 1,70 (s, 6H);

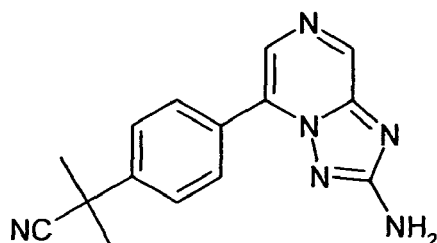
CL-EM: Masa hallada (M+, 239,3)

20 Método: A-TFA al 0,1% en H₂O, B-TFA al 0,1% en ACN: Flujo - 2,0 ml/min.

Columna: XBridge C8 (50 X 4,6 mm, 3,5 μm), modo positivo

Rt (min): 3,06 de % de área -93,86 (máx.), 99,39 (254 nm).

16.2 2-[4-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-5-il)-fenil]-2-metilpropionitrilo



25 A una disolución de 2-[4-(6-amino-pirazin-2-il)-fenil]-2-metil-propionitrilo (0,63 g, 2,67 mmol) en tetrahidrofurano seco (20 ml), se le añade isotiocianato de etoxicarbonilo (0,38 g, 2,93 mmol) y se calienta hasta 50°C durante 12 horas. Se concentra la mezcla de reacción y se suspende en etanol/metanol (1:1, 50 ml), se le añaden clorhidrato de hidroxilamina (1,5 g, 21,68 mmol) y diisopropiletilamina (1,67 g, 12,97 mmol) y se calienta hasta 80°C durante 3 horas. Se concentra la mezcla de reacción y se lleva la masa en bruto a agua y se filtra, se lava con agua, acetoneitrilo frío y dietil éter para obtener el producto como un sólido de color amarillo pálido (0,15 g, 20,21%);

30

CCF: cloroformo/metanol (9,5/0,5) R_f - 0,3;

$^1\text{H-RMN}$: 400 MHz, DMSO-d_6 : δ [ppm] 8,83 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 8,08 (dd, $J = 1,96, 6,62$ Hz, 2H), 7,71 (dd, $J = 1,92, 6,66$ Hz, 2H), 6,53 (s. a., 2H), 1,75 (s, 6H);

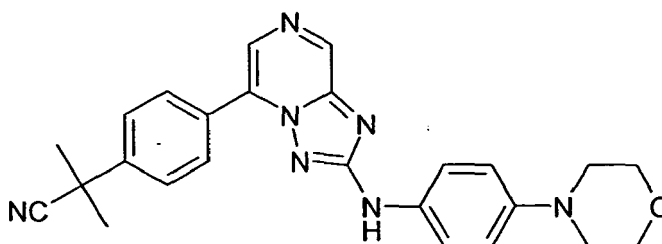
CL-EM: Masa hallada (M^+ , 279,3)

5 Método: A-TFA al 0,1% en H_2O , B-TFA al 0,1% en ACN: Flujo - 2,0 ml/min.

Columna: XBridge C8 (50 X 4,6 mm, 3,5 μm), modo positivo

Rt (min): 3,06 de % de área -96,70 (máx.), 95,39 (254 nm).

16.3 2-Metil-2-{4-[2-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-5-il]-fenil}-propionitrilo ("A34")



10 A una disolución de 2-[4-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-5-il)-fenil]-2-metil-propionitrilo (0,1 g, 0,36 mmol) en *tert*-butanol seco (5 ml), se le añaden 4-(4-clorofenil)-morfolina (0,106 g, 0,54 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2'-(*N,N*-dimetilamino)bifenilo (0,014 g, 0,03 mmol), tris(dibencilidenacetona)-dipaladio(0) (0,014 g, 0,01 mmol) y hexametildisililamiduro de sodio (1 M/THF) (0,54 ml), se desgasifica brevemente y se irradia en un microondas 150°C durante 30 minutos. Se filtra la mezcla de reacción a través de Celite, se lava con diclorometano/metanol (1:1, 10 ml), se concentra el filtrado y se purifica mediante columna de sílice usando malla (de 230-400) para obtener el producto como un sólido amarillo (0,04 g, 25,39%);

CCF: cloroformo/metanol (9,5/0,5) R_f - 0,3;

20 $^1\text{H-RMN}$: 400 MHz, DMSO-d_6 : δ [ppm] 9,73 (s, 1H), 9,02 (s, 1 H), 8,33 (s, 1H), 8,17 (dd, $J = 1,96, 6,70$ Hz, 2H), 7,76 (dd, $J = 1,92, 6,66$ Hz, 2H), 7,57 (dd, $J = 2,08, 7,02$ Hz, 2H), 6,92 (d, $J = 9,12$ Hz, 2H), 3,73 (t, $J = 4,92$ Hz, 4H), 3,01 (t, $J = 4,84$ Hz, 4H), 1,77 (s, 6H);

CL-EM: Masa hallada (M^+ , 440,3)

Método: A-TFA al 0,1% en H_2O , B-TFA al 0,1% en ACN: Flujo - 2,0 ml/min.

Columna: XBridge C8 (50 X 4,6 mm, 3,5 μm), modo positivo

Rt (min): 3,34 de % de área -98,72 (máx.), 99,21 (254 nm);

25 HPLC

Método: A- A-TFA al 0,1% en H_2O , B-% de TFA en ACN: Flujo - 2,0 ml/min.

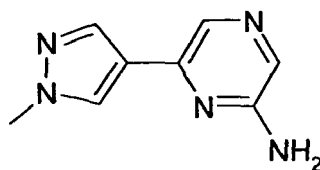
Columna: XBridge C8 (50 X 4,6 mm, 3,5 μm)

Rt (min): 3,32 de % de área - 99,05 (máx.), 99,61 (254 nm).

Ejemplo 17

30 Síntesis de [5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-(4-morfolin-4-il-fenil)-amina ("A35")

17.1 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirazin-2-ilamina



5 A una disolución de 2-amino-6-cloropirazina (0,5 g, 3,86 mmol) en tolueno/etanol (9:1, 10 ml), se le añaden éster de pinacol del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-borónico (0,8 g, 4,24 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,13 g, 0,11 mmol) y carbonato de cesio (2,5 g, 7,72 mmol), se desgasifica brevemente y se irradia en un microondas a 130°C durante una hora. Se hace pasar la mezcla de reacción a través de Celite, se lava con diclorometano/metanol (1:1, 25 ml), se concentra el filtrado y se purifica mediante columna de sílice usando malla (de 230-400) para obtener el producto como un sólido amarillo (0,51 g, 75,44%);

CCF: cloroformo/metanol (9,5/0,5) R_f - 0,3;

10 $^1\text{H-RMN}$: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ [ppm] 8,16 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,65 (s, 1 H), 6,32 (s. a., 2H), 3,86 (s, 3H);

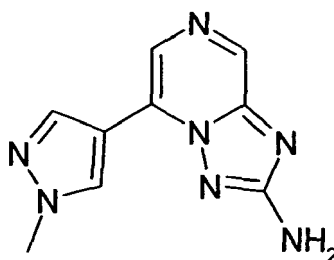
CL-EM: Masa hallada (M^+ , 176,0)

Método: A-TFA al 0,1% en H_2O , B-TFA al 0,1% en ACN: Flujo - 0,6 ml/min.

Columna: XBridge C8 (50 X 4,6 mm, 3,5 μm), modo positivo

Rt (min): 1,09 de % de área -96,86 (máx.).

15 17.2 5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamina

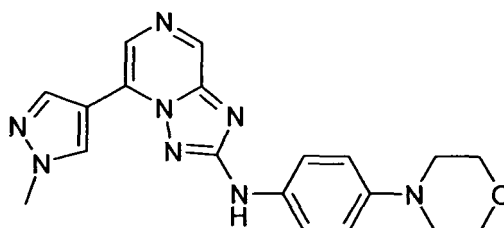


20 A una disolución de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirazin-2-ilamina (0,51 g, 2,94 mmol) en tetrahidrofurano seco (30 ml), se le añade isotiocianato de etoxicarbonilo (0,42 g, 3,23 mmol) y se calienta hasta 50°C durante 12 horas. Se concentra la mezcla de reacción y se suspende en etanol/metanol (1:1, 50 ml), se le añaden clorhidrato de hidroxilamina (1,02 g, 14,72 mmol) y diisopropiletilamina (1,1 g, 8,83 mmol) y se calienta hasta 80°C durante 3 horas. Se concentra la mezcla de reacción y se lleva la masa en bruto a agua y se filtra, se lava con agua, acetonitrilo frío y dietil éter para obtener el producto como un sólido de color amarillo pálido (0,05 g, 8%);

CCF: cloroformo/metanol (9,5/0,5) R_f - 0,2;

25 $^1\text{H-RMN}$: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ [ppm] 8,77 (s, 1 H), 8,65 (s, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 6,53 (s, 2H), 3,96 (s, 3H);

17.3 [5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-[4-morfolin-4-il-fenil]-amina ("A35")



A una disolución de 5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamina(0,05 g, 0,23 mmol) en *terc*-

5 butanol seco (5 ml), se le añaden 4-(4-clorofenil)-morfolina (0,068 g, 0,34 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetil-amino) bifenilo (0,009 g, 0,023 mmol), tris(dibencilidenacetona)-dipaladio (0) (0,009 g, 0,01 mmol) y hexametildisililamiduro de sodio (1 M/THF) (0,35 ml), se desgasifica brevemente y se irradia en un microondas 150°C durante una hora. Se filtra la mezcla de reacción a través de Celite, se lava con diclorometano/metanol (1:1, 10 ml), se concentra el filtrado y se purifica mediante columna de sílice usando malla (de 230-400) para obtener el producto como un sólido amarillo (0,012 g, 13,8%);

CCF: cloroformo/ metanol (9,5/0,5) R_f - 0,3;

$^1\text{H-RMN}$: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ [ppm] 9,70 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,61 (dd, J = 2,04, 7,02 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 9,08 Hz, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,74 (t, J = 4,88 Hz, 4H), 3,04 (t, J = 4,80 Hz, 4H);

10 CL-EM: Masa hallada (M+, 377,3)

Método: A-NH₄HCO₃ 10 mM, B-ACN: Flujo - 1,0 ml/min.

Columna: XBridge C8 (50 X 4,6 mm, 3,5 μm), modo positivo

Rt (min): 4,13 de % de área -96,16 (máx.), 97,66 (254 nm);

HPLC

15 Método: A- A-TFA al 0,1% en H₂O, B-% de TFA en ACN: Flujo - 2,0 ml/min.

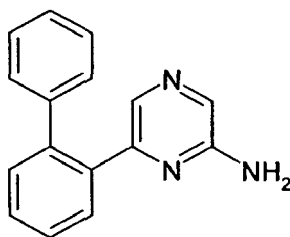
Columna: XBridge C8 (50 X 4,6 mm, 3,5 μm)

Rt (min): 2,19 de % de área - 97,26 (máx.), 96,49 (254 nm).

Ejemplo 18

Síntesis de (5-bifenil-2-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-(4-morfolin-4-il-fenil)-amina ("A36")

20 18.1 6-bifenil-2-il-pirazin-2-ilamina



25 A una disolución de 2-amino-6-cloro-pirazina (0,25 g, 1,93 mmol) en tolueno/etanol (9:1, 10 ml), se le añaden ácido 2-bifenilborónico (0,42 g, 2,13 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,067 g, 0,05 mmol) y carbonato de cesio (1,25 g, 3,87 mmol), se desgasifica brevemente y se irradia en un microondas a 130°C durante una hora. Se hace pasar la mezcla de reacción a través de Celite, se lava con diclorometano/metanol (1:1, 25 ml), se concentra el filtrado y se purifica mediante columna de sílice usando malla (de 230-400) para obtener el producto como un sólido amarillo (0,3 g, 63,02%);

CCF: cloroformo/metanol (9,5/0,5) R_f - 0,3.

30 $^1\text{H-RMN}$: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ [ppm] 7,68 (s, 1 H), 7,58-7,55 (m, 1 H), 7,44-7,51 (m, 2H), 7,39-7,41 (m, 1H), 7,23-7,32 (m, 3H), 7,12-7,15 (m, 3H), 6,42 (s. a., 2H);

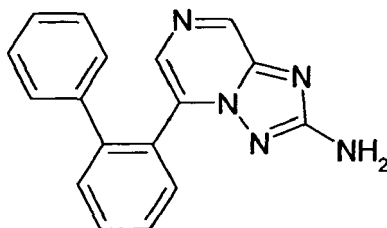
CL-EM: Masa hallada (M+, 248,3)

Método: A-TFA al 0,1% en H₂O, B-TFA al 0,1% en ACN: Flujo - 0,6 ml/min.

Columna: XBridge C8 (50 X 4,6 mm, 3,5 μm), modo positivo

Rt (min): 3,54 de % de área -98,72 (máx.).

18.2 5-bifenil-2-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamina



A una disolución de 6-bifenil-2-il-pirazin-2-ilamina (0,3 g, 1,21 mmol) en tetrahidrofurano seco (30 ml), se le añade isotiocianato de etoxicarbonilo (0,17 g, 1,33 mmol) y se calienta hasta 50°C durante 12 horas. Se concentra la mezcla de reacción y se suspende en etanol/metanol (1:1, 50 ml), se le añaden clorhidrato de hidroxilamina (0,54 g, 7,94 mmol) y diisopropiletamina (0,61 g, 4,74 mmol) y se calienta hasta 80°C durante 3 horas. Se concentra la mezcla de reacción y se lleva la masa en bruto a agua y se filtra, se lava con agua, acetonitrilo frío y dietil éter para obtener el producto como un sólido de color amarillo pálido (0,3 g, 63,02%);

CCF: cloroformo/metanol (9,5/0,5) R_f - 0,3;

$^1\text{H-RMN}$: 400 MHz, DMSO-d_6 : δ [ppm] 8,70 (s, 1 H), 7,62-7,67 (m, 3H), 7,54-7,57 (m, 2H), 7,19 (dd, $J = 2,88, 6,30$ Hz, 3H), 7,05-7,08 (m, 2H), 6,42 (s. a., 2H);

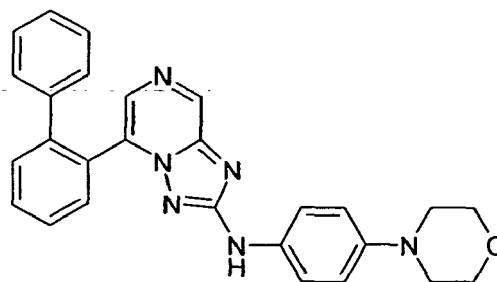
CL-EM: Masa hallada ($M+$, 288,3)

Método: A-TFA al 0,1% en H_2O , B-TFA al 0,1% en ACN: Flujo - 2,0 ml/min.

Columna: XBridge C8 (50 X 4,6 mm, 3,5 μm), modo positivo

Rt (min): 3,55 de % de área -78,24 (máx.).

18.3 (5-bifenil-2-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-(4-morfolin-4-il-fenil)-amina ("A36")



A una disolución de 5-bifenil-2-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamina (0,046 g, 0,16 mmol) en *terc*-butanol seco (5 ml), se le añaden 4-(4-clorofenil)-morfolina (0,047 g, 0,24 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N -dimetilamino)bifenilo (0,006 g, 0,016 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,006 g, 0,006 mmol) y hexametildisililamiduro de sodio (1 M/THF) (0,25 ml), se desgasifica brevemente y se irradia en un microondas 150°C durante una hora. Se filtra la mezcla de reacción a través de Celite, se lava con diclorometano/metanol (1:1, 10 ml), se concentra el filtrado y se purifica mediante columna de sílice usando malla (de 230-400) para obtener el producto como un sólido amarillo (0,009 g, 11,76%);

CCF: cloroformo/metanol (9,5/0,5) R_f - 0,3;

$^1\text{H-RMN}$: 400 MHz, DMSO-d_6 : δ [ppm] 9,58 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,67-7,73 (m, 2H), 7,57-7,61 (m, 2H), 7,42 (d, $J = 9,04$ Hz, 2H), 7,12-7,17 (m, 5H), 6,88 (d, $J = 9,08$ Hz, 2H), 3,72 (t, $J = 4,96$ Hz, 4H), 3,00 (t, $J = 4,84$ Hz, 4H);

CL-EM: Masa hallada ($M+$, 449,3)

Método: A-TFA al 0,1% en H_2O , B-TFA al 0,1% en ACN: Flujo - 2,0 ml/min.

Columna: XBridge C8 (50 X 4,6 mm, 3,5 μm), modo positivo

Rt (min): 3,64 de % de área -94,69 (máx.), 96,26 (254 nm).

HPLC

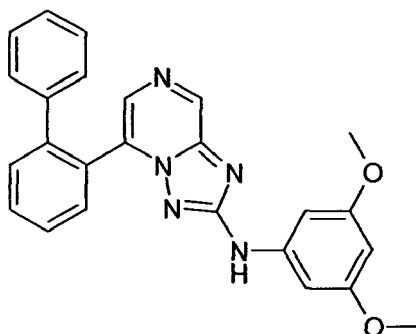
Método: A- A-TFA al 0,1% en H₂O, B-% de TFA en ACN: Flujo - 2,0 ml/min.

Columna: XBridge C8 (50 X 4,6 mm, 3,5 μm)

5 Rt (min): 3,74 de % de área - 96,04 (máx.), 97,10 (254 nm).

Se prepara el siguiente compuesto de manera análoga

(5-bifenil-2-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-(3,5-dimetoxi-fenil)-amina ("A37")

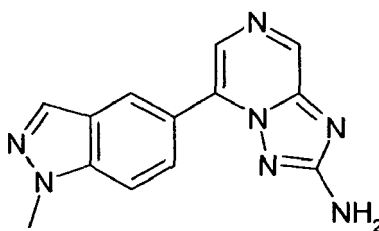


10 ¹H-RMN: 400 MHz, DMSO-d₆: δ [ppm] 9,85 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,75-7,77 (m, 1H), 7,66-7,68 (m, 1H), 7,57-7,61 (m, 2H), 7,10-7,16 (m, 5H), 6,85 (d, J = 2,16 Hz, 2H), 6,06 (t, J = 2,08 Hz, 1H), 3,65 (s, 6H).

Ejemplo 19

Síntesis de 5-[5-(1-metil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona ("A38")

19.1 5-(1-metil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamina

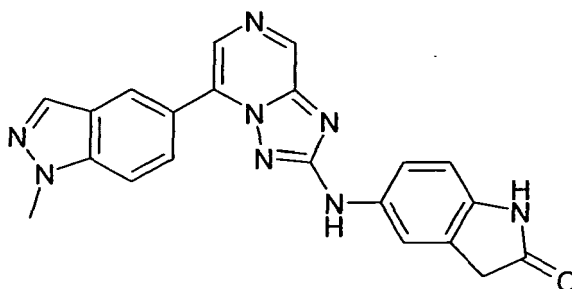


15 A una disolución de 5-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamina (2,0 g, 11,8 mmol) en 1,4-dioxano/agua (9:1, 50 ml), se le añaden ácido 1-metil-1H-indazol-5-il-borónico (3,1 g, 17,7 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triiisopropilbifenilo (0,4 g, 0,7 mmol), acetato de paladio (0,08 g, 0,35 mmol) y carbonato de potasio (4,9 g, 35,4 mmol) y se calienta en un tubo de presión a 110°C durante 10 h. Tras completarse la reacción (monitorizada mediante CCF), se hace pasar la mezcla de reacción a través de Celite, se lava con diclorometano/metanol (1:1, 75 ml), se concentra el filtrado para obtener el producto en bruto. Se purifica el producto en bruto mediante cromatografía en columna (gel de sílice, elución en gradiente de MEOH/DCM); rendimiento: 42% (1,3 g, sólido amarillo);

20 CL-EM: (método A) 266,2 (M+H), T.A. 2,2 min, 80,3% (máx.), 92,7% (254 nm);

25 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 8,80 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,24-8,21 (m, 2H), 8,03-8,01 (m, 1H), 7,82 (d, J = 8,84 Hz, 1H), 6,53 (s. a., 2H), 4,11 (s, 3H).

19.2 5-[5-(1-metil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona ("A38")



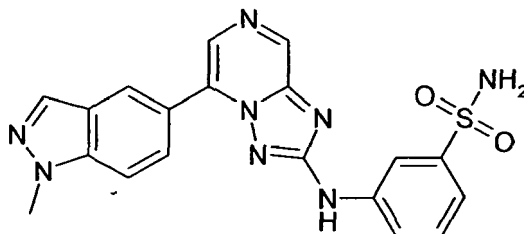
5 A una disolución de 5-(1-metil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamina (250 mg, 0,94 mmol) en *tert*-butanol seco (8 ml), se le añaden 5-bromo-2-oxindol (298 mg, 1,41 mmol), 2-(diclohexilfosfino)-3,6-dimetoxi-2'-4'-6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenilo (50 mg, 0,09 mmol), tris(dibencilidenacetona)-dipaladio (0) (35 mg, 0,037 mmol) y hexametildisililamido de sodio (1 M/THF) (3 ml), se desgasifica brevemente y se irradia en un microondas 150°C durante 4 h. Tras completarse la reacción (monitorizada mediante CCF), se filtra la mezcla de reacción a través de Celite, se lava con diclorometano/metanol (1:1, 25 ml), se concentra el filtrado y se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, elución en gradiente de MEOH/ DCM); rendimiento: 3% (13 mg, sólido amarillo); CL-EM: (método A) 397,2 (M+H), T.A. 2,9 min, 92,1% (máx.), 92,7% (254 nm);

10 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 10,21 (s, 1 H), 9,81 (s, 1 H), 9,00 (s, 1 H), 8,64 (d, $J = 0,7$ Hz, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,26 (d, $J = 0,7$ Hz, 1 H), 8,11 (dd, $J = 8,8, 1,68$ Hz, 1 H), 7,87 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,47 (dd, $J = 2,2, 8,3$ Hz, 1 H), 6,74 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 4,13 (s, 3H), 3,48 (s, 2H);

HPLC: (método A) T.A. 3,1 min, 96,3% (máx.), 94,9% (254 nm).

Ejemplo 20

15 Síntesis de 3-[5-(1-metil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-bencenosulfonamida ("A39")



20 A una disolución de 5-(1-metil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamina (250 mg, 0,94 mmol) en *tert*-butanol seco (8 ml), se le añaden 3-clorobenceno-sulfonamida (271 mg, 1,41 mmol), 2-diclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo (37 mg, 0,09 mmol), tris(dibencilidenacetona)-dipaladio (0) (36 mg, 0,039 mmol) y hexametildisililamido de sodio (1 M/THF) (3 ml), se desgasifica brevemente y se irradia en un microondas 150°C durante 2 h. Tras completarse la reacción (monitorizada mediante CCF), se filtra la mezcla de reacción a través de Celite, se lava con diclorometano/metanol (1:1, 25 ml), se concentra el filtrado y se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, elución en gradiente de MEOH/ DCM); rendimiento: 4% (15 mg, sólido blanquecino); CL-EM: (método A) 421,0 (M+H), T.A. 3,1 min, 99,0% (máx.), 99,0% (254 nm);

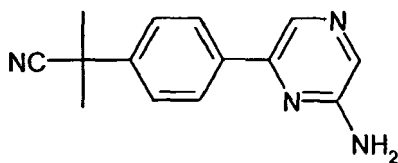
25 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 10,36 (s, 1 H), 9,07 (s, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,34 (t, $J = 1,9$ Hz, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 8,15 (dd, $J = 8,9, 1,6$ Hz, 1 H), 7,88-7,83 (m, 2H), 7,51-7,47 (m, 1 H), 7,39-7,38 (m, 1 H), 7,32 (s. a., 2H), 4,13 (s, 3H);

HPLC: (método A) T.A. 3,0 min, 98,5% (máx.), 97,9% (254 nm).

Ejemplo 21

30 Síntesis de 2-metil-2-(4-{2-[3-metil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-5-il}-fenil)-propionitrilo ("A40")

21.1 2-[4-(6-amino-pirazin-2-il)-fenil]-2-metil-propionitrilo

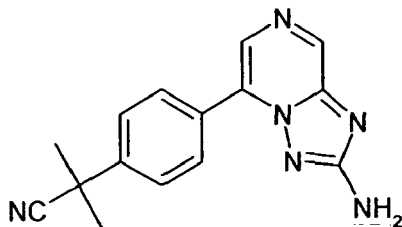


5 A una disolución de 2-amino-6-cloro-pirazina (0,5 g, 3,86 mmol) en tolueno/etanol (9:1, 10 ml), se le añaden ácido 4-(1-ciano-1-metiletil)fenilborónico (0,8 g, 4,24 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,13 g, 0,11 mmol) y carbonato de cesio (2,5 g, 7,72 mmol), se desgasifica brevemente y se irradia en un microondas a 130°C durante 1 h. Tras completarse la reacción (monitorizada mediante CCF), se hace pasar la mezcla de reacción a través de Celite, se lava con diclorometano/metanol (1:1, 25 ml), se concentra el filtrado para obtener el producto en bruto. Se purifica el producto en bruto mediante cromatografía en columna (gel de sílice, PE/EA elución en gradiente); rendimiento: 69% (0,63 g, sólido amarillo);

10 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 8,29 (s, 1H), 8,03 (dd, J = 6,6, 1,9 Hz, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,61 (dd, J = 6,6, 1,8 Hz, 2H), 6,54 (s. a., 2H), 1,70 (s, 6H);

CL-EM: (método A) 239,3 (M+H), T.A. 3,0 min, 93,8% (máx.), 99,3% (254 nm).

21.2 2-[4-(2-Amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-5-il)-fenil]-2-metil-propionitrilo

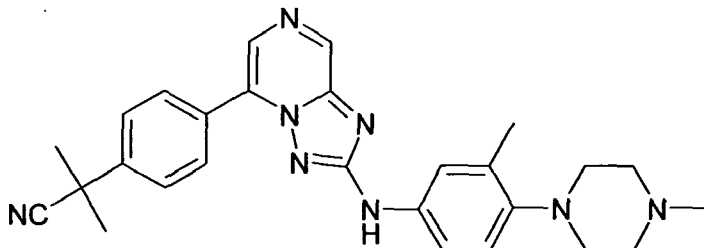


15 A una disolución de 2-[4-(6-amino-pirazin-2-il)-fenil]-2-metil-propionitrilo (0,63 g, 2,67 mmol) en tetrahidrofurano seco (20 ml), se le añade isotiocianato de etoxicarbonilo (0,38 g, 2,93 mmol) y se calienta hasta 50°C durante 12 h. Tras completarse la reacción (monitorizada mediante CCF), se concentra la mezcla de reacción y se suspende en etanol/metanol (1:1, 50 ml), se le añaden clorhidrato de hidroxilamina (1,5 g, 21,6 mmol) y diisopropilamina (2,3 ml, 12,9 mmol) y se calienta hasta 80° C durante 3 horas. Tras completarse la reacción (monitorizada mediante CCF), se concentra la mezcla de reacción y se lleva la masa en bruto a agua, se tritura y se filtra, se lava con agua (2 x 10 ml), acetonitrilo (1 x 10 ml), dietil éter (2 x 10 ml) para obtener el producto; rendimiento: 20% (0,15 g, sólido amarillo);

20 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 8,83 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,08 (dd, J = 6,6, 1,9 Hz, 2H), 7,71 (dd, J = 6,6, 1,9 Hz, 2H), 6,53 (s. a., 2H), 1,75 (s, 6H);

CL-EM: (método A) 279,3 (M+H), T.A. 3,0 min, 96,7% (máx.), 95,3% (254 nm).

25 21.3 2-metil-2-(4-{2-[3-metil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-5-il)-fenil)-propionitrilo ("A40")



Se prepara el compuesto de manera análoga a "A1"; rendimiento: 16% (49 mg, sólido de color amarillo pálido);

CL-EM: (método A) 467,2 (M+H), T.A. 3,5 min, 97,6% (máx.), 97,2% (254 nm);

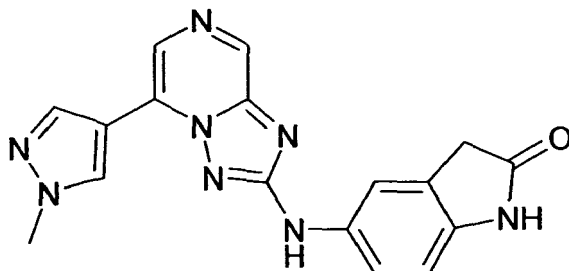
30 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 9,77 (s, 1 H), 9,04 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,18 (dd, J = 6,7, 1,8 Hz, 2H), 7,78-7,76 (m, 2H), 7,55 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 2,77-2,79 (m, 4H), 2,50

(s, 3H), 2,26-2,24 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 1,77 (s, 6H);

HPLC: (método A) T.A. 3,4 min, 96,0% (máx.), 96,3% (254 nm).

Se preparan los siguientes compuestos de manera análoga

5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona ("A41")



5

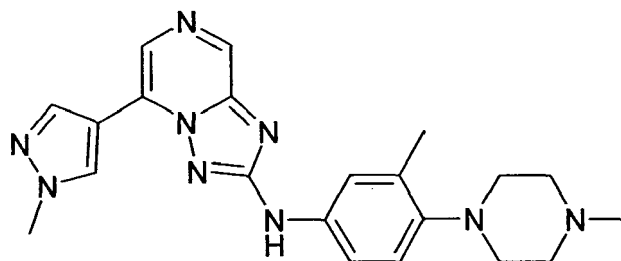
Rendimiento: 21% (67 mg, sólido amarillo);

CL-EM: (método A) 347,2 (M+H), T.A. 2,3 min, 95,0% (máx.), 96,8% (254 nm);

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 10,24 (s, 1H), 9,79 (s, 1 H), 8,84 (s, 1 H), 8,82 (s, 1 H), 8,61 (s, 1 H), 8,51 (s, 1H), 7,68 (s, 1 H), 7,51 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,52 (s, 2H);

10 HPLC: (método A) T.A. 2,3 min, 96,1% (máx.), 96,3% (254 nm).

5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-amina ("A42")



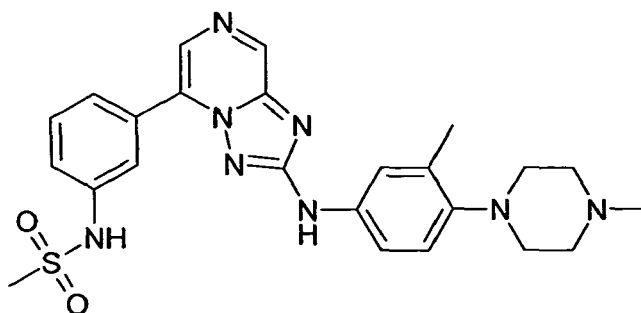
Rendimiento: 22% (83 mg, sólido marrón);

CL-EM: (método A) 404,2 (M+H), T.A. 2,4 min, 96,1% (máx.), 97,5% (254 nm);

15 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 9,76 (s, 1 H), 8,84-8,83 (m, 2H), 8,60 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,60 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,48 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 4,01 (s, 3H), 2,83-2,81 (m, 4H), 2,68-2,52 (m, 4H), 2,30-2,28 (m, 6H);

HPLC: (método A) T.A. 2,7 min, 99,0% (máx.), 99,0% (254 nm).

N-(3-(2-((3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-5-il)fenil)metanosulfonamida ("A43")



20

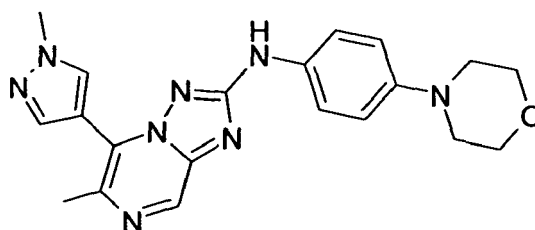
Rendimiento: 22% (71 mg, sólido amarillo); CL-EM: (método A) 493,2 (M+H), T.A. 2,7 min, 96,6% (máx.), 97,5% (254 nm);

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 10,04 (s. a., 1 H), 9,75 (s, 1H), 9,03 (s, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 7,89 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,81 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,58 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,49-7,46 (m, 2H), 7,42 (dd, J = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 3,07 (s, 3H), 2,86-2,77 (m, 4H), 2,55 (s, 3H), 2,49-2,25 (m, 4H), 2,22 (s, 3H);

HPLC: (método A) T.A. 2,8 min, 95,4% (máx.), 97,0% (254 nm).

Ejemplo 22

Síntesis de [6-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-(4-morfolin-4-il-fenil)-amina ("A44")



10 Etapa 1

A 2-amino-6-cloropirazina (1eq) en DMSO y agua se le añade a 0°C NIS (1,1 eq.) en 3 porciones. Se agita la mezcla en la oscuridad durante 72 h. Se vierte la mezcla en agua, se extrae con EtOAc y se evapora. Se purifica el material en bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida.

Etapa 2

15 Se disuelve 6-cloro-5-yodo-pirazin-2-ilamina (1 eq.) en dioxano bajo nitrógeno. Se añade isotiocianato de etoxicarbonilo (1,05 eq.) y se agita la mezcla durante 18 h a t.a. y se monitoriza mediante HPLC-EM. Se elimina el disolvente a vacío y se lava el residuo ciclohexano frío produciendo la tiourea deseada como un sólido.

Etapa 3

20 Se proporciona N-[(6-cloro-5-yodo-pirazin-2-il)carbamotioil]carbamato de etilo (1 eq.) a una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (5 eq.) y N-etildiisopropilamina (3 eq.) en etanol. Se agita la mezcla durante 2 h a t.a. y luego se calienta hasta 60°C durante 3 h más. Se concentra la reacción y se recogen los sólidos mediante filtración. El lavado con agua fría y el secado a vacío a 60°C proporciona 5-cloro-6-yodo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamina como un sólido.

Etapa 4

25 Se disuelven 5-cloro-6-yodo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamina (1 eq.), 2,4,6-trimetil-ciclotriboroxano (0,8 eq., disolución en THF), acetato de paladio (II) (0,03 eq.), 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo (0,1 eq.) y carbonato de potasio en una mezcla de acetonitrilo y agua. Se desgasifica la mezcla y se calienta hasta 150°C durante 1,5 h con irradiación de microondas. Se elimina el disolvente a vacío y se purifica el material en bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida.

30 Etapa 5

35 Se disuelven 5-cloro-6-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamina (1 eq.), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1,5 eq.), acetato de paladio (II) (0,03 eq.), 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo (0,1 eq.) y carbonato de potasio en una mezcla de acetonitrilo y agua. Se desgasifica la suspensión brevemente con nitrógeno y se calienta hasta 150°C mediante irradiación de microondas durante 30 minutos. Tras completarse, se concentra la mezcla y se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida.

Etapa 6

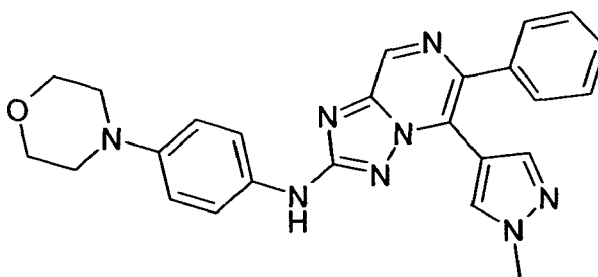
Se disuelve 6-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamina (1 eq.) en terc-butanol y se le añade 4-(4-cloro-fenil)-morfolina (1,1 eq.). Se desgasifica la mezcla brevemente con nitrógeno antes de añadirse cloro[2-(diciclo-hexilfosfino)-3,6-dimetoxi-2'-4'-6'-tri-i-propil-1,1'-bifenil][2-(2-amino-etil)fenil]Pd (II) (0,014 eq.) y

LHMDS (2 eq.). Se agita la mezcla durante 2 h a 110°C y se monitoriza mediante HPLC. Tras completarse, se extingue la reacción y se concentra. La purificación mediante HPLC preparativa proporciona el compuesto del título como un sólido; pureza mediante HPLC-EM (método A): 100%, Rt: 1,52 min, [M+H] observado = 391,2;

5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO) δ [ppm] 9,57 - 9,52 (s, 1H), 8,83 - 8,78 (s, 1H), 8,54 - 8,49 (s, 1H), 8,24 - 8,19 (d, $J = 0,8$ Hz, 1 H), 7,60 - 7,53 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 6,96 - 6,89 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 4,03 - 3,98 (s, 3H), 3,78 - 3,70 (m, 5H), 3,06 - 2,99 (m, 4H), 2,68 - 2,63 (s, 4H).

Se preparan los siguientes compuestos de manera análoga

[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-(4-morfolin-4-il-fenil)-amina ("A45")

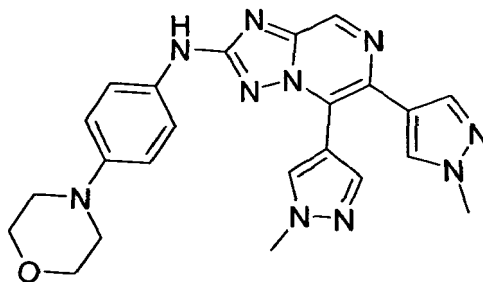


10 Se sintetiza el compuesto del título usando los métodos descritos para "A44", pero usando ácido bencenoborónico en la etapa 4;

pureza mediante HPLC-EM (método A): 100%, Rt: 1,95 min, [M+H] observado = 493,2;

15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO) δ [ppm] 9,69 - 9,64 (s, 1H), 8,98 - 8,93 (s, 1H), 8,21 - 8,16 (s, 1 H), 7,63 - 7,56 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,53 - 7,39 (m, 6H), 7,30 - 7,25 (s, 1 H), 6,99 - 6,91 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 6,91 - 6,85 (d, $J = 5,5$ Hz, 1 H), 5,99 - 5,94 (s, 2H), 3,91 - 3,86 (s, 3H), 3,78 - 3,71 (m, 4H), 3,07 - 3,00 (m, 4H).

[5,6-Bis-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-(4-morfolin-4-il-fenil)-amina ("A46")

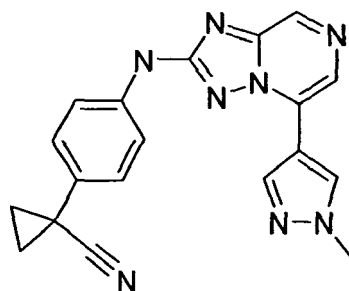


Se sintetiza el compuesto del título usando los métodos descritos para "A44" usando 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en la etapa 4 como pareja de acoplamiento;

20 pureza mediante HPLC-EM (método A): 100%, Rt: 1,49 min, [M+H] observado = 457,2;

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO) δ [ppm] 9,63 - 9,59 (s, 1H), 8,97 - 8,93 (s, 1H), 8,22 - 8,18 (s, 1H), 7,77 - 7,73 (s, 1 H), 7,71 - 7,67 (s, 1 H), 7,58 - 7,52 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,35 - 7,31 (s, 1 H), 6,95 - 6,89 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 4,00 - 3,96 (s, 3H), 3,86 - 3,82 (s, 3H), 3,77 - 3,71 (m, 4H), 3,05 - 2,99 (m, 4H).

1-{4-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il-amino]-fenil}-ciclopropanocarbonitrilo ("A47")

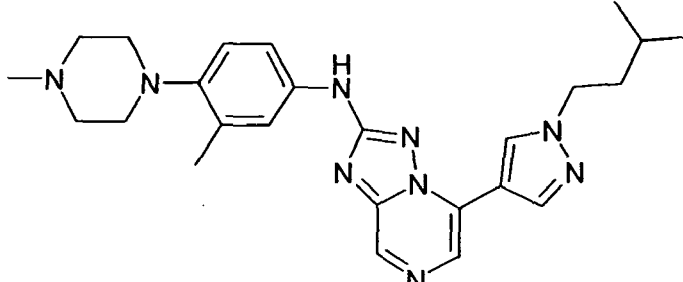
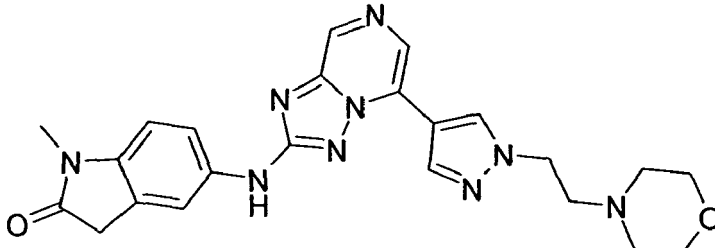
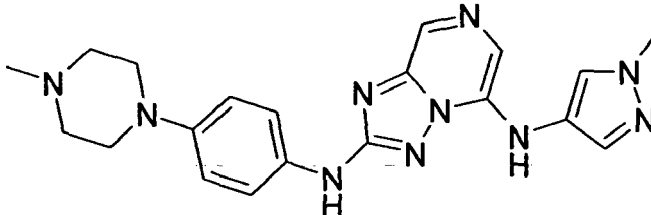
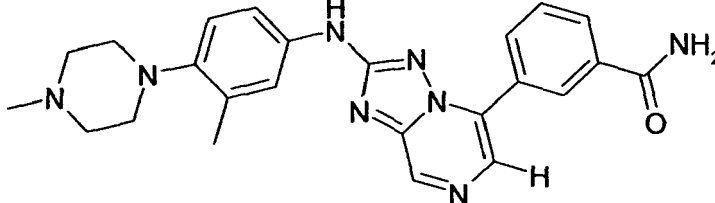
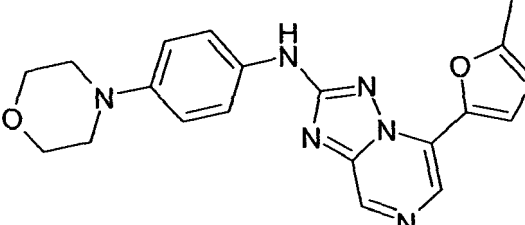


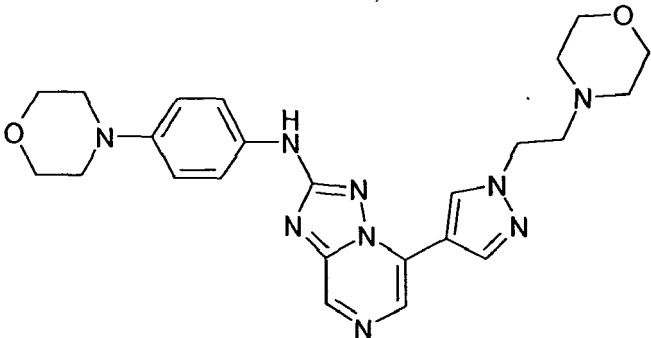
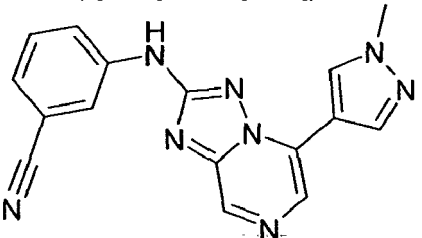
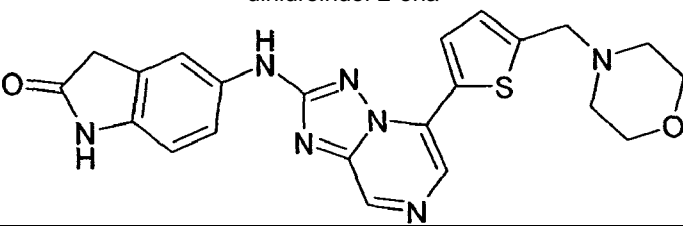
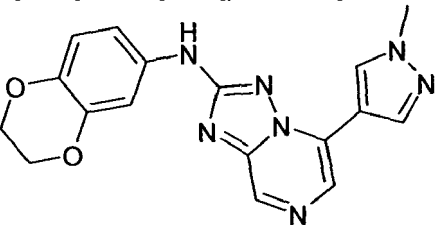
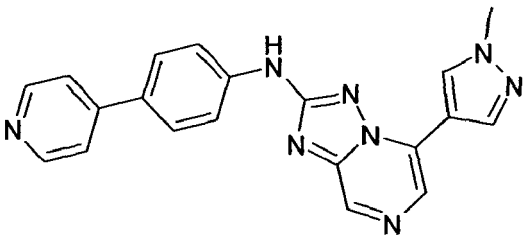
5 Se acopla 5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamina (1 eq.) en condiciones de Buchwald Hartwig, usando cloro[2-(diciclohexil-fosfino)-3,6-dimetoxi-2'-4'-6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenil]2-(2-aminoetil)-fenil)Pd (II) (0,05 eq.) y LHMDS (2 eq.) como catalizador y base con 1-(4-clorofenil)-1-ciclopropanocarbonitrilo (1,5 eq.) en terc-butanol. El tratamiento final habitual proporciona el compuesto del título como un sólido; pureza mediante HPLC-EM (método A): 100%, Rt: 1,90 min, [M+H] observado = 357,2;

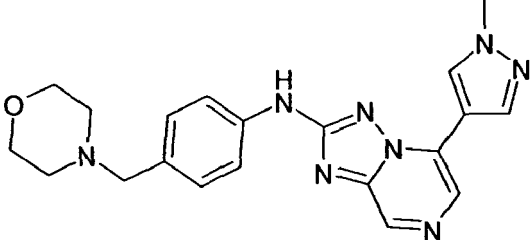
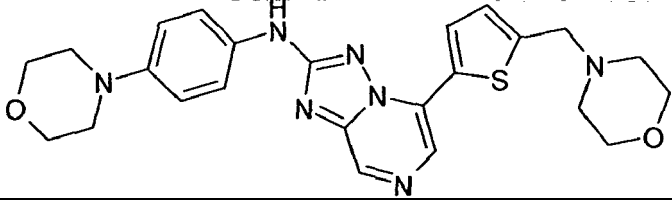
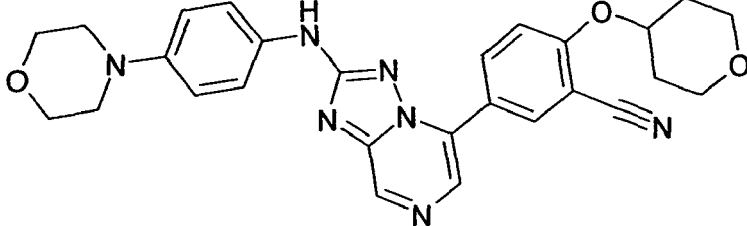
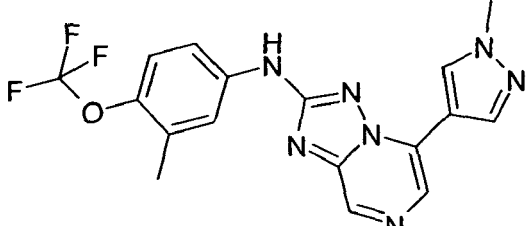
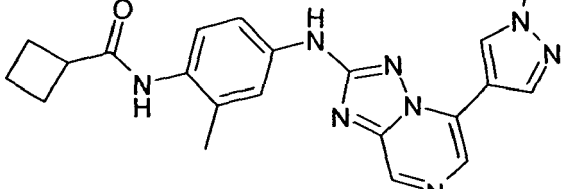
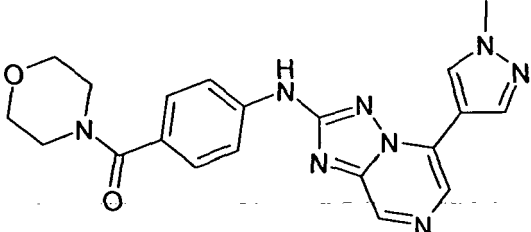
¹H-RMN (400 MHz, DMSO) δ [ppm] 10,10 - 10,05 (s, 1H), 8,92 - 8,87 (s, 1H), 8,85 - 8,80 (s, 1H), 8,66 - 8,61 (s, 1H), 8,56 - 8,51 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,79 - 7,72 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,38 - 7,31 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 4,05 - 4,00 (s, 3H), 1,73 - 1,65 (m, 2H), 1,49 - 1,41 (m, 2H).

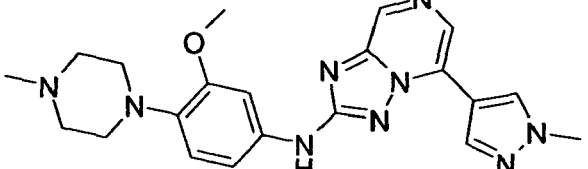
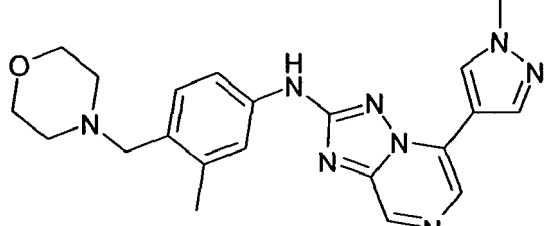
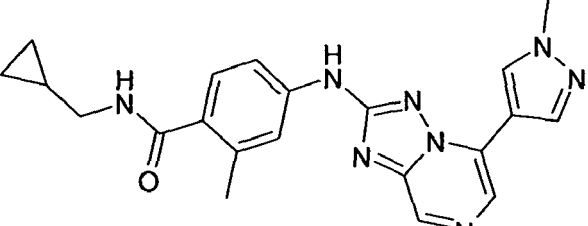
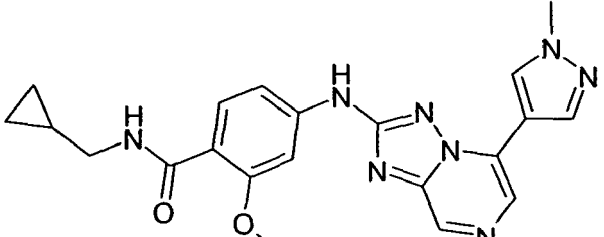
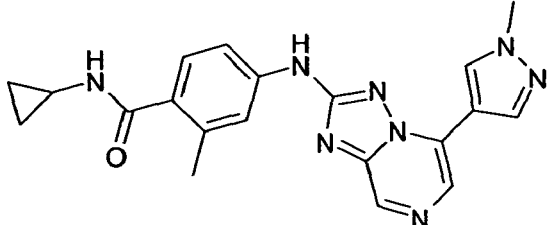
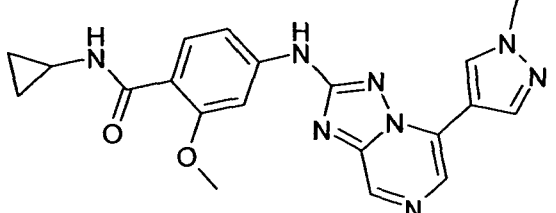
10 Se preparan los siguientes compuestos de manera análoga

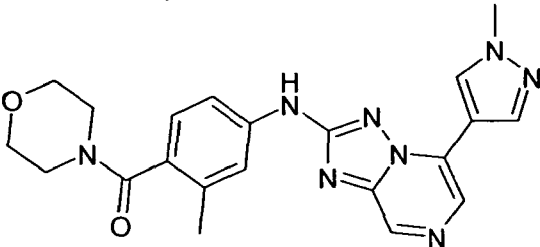
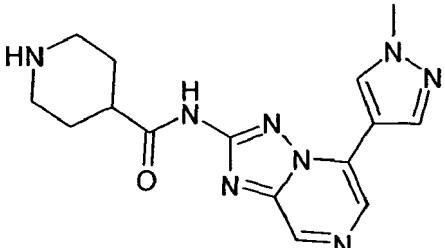
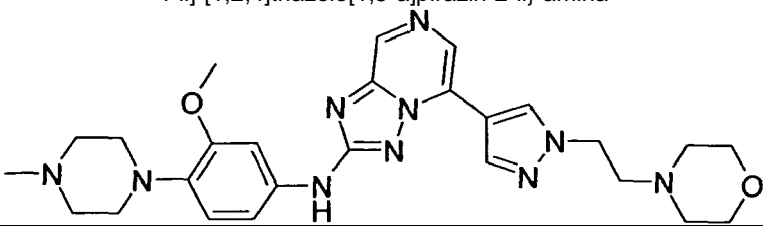
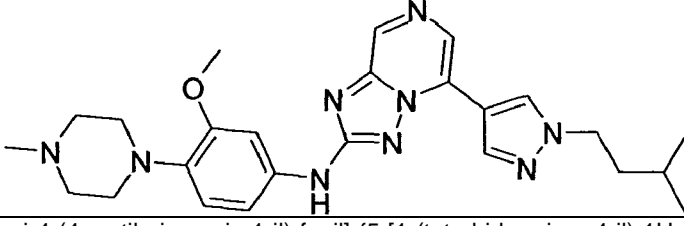
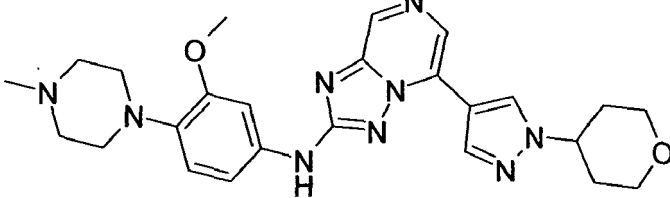
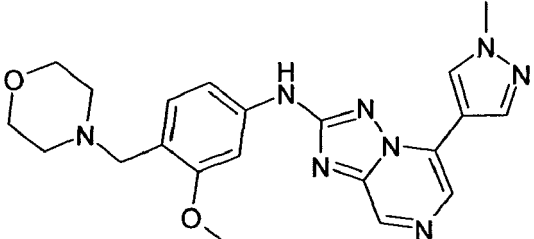
n.º de compuesto	nombre / estructura
"A48"	<p>[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-{5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il}-amina</p>
"A49"	<p>5-{5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona</p>
"A50"	<p>[3-metil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-{5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il}-amina</p>

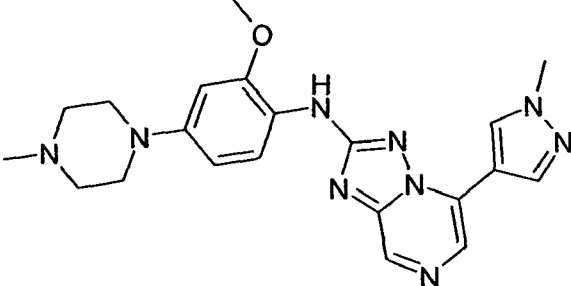
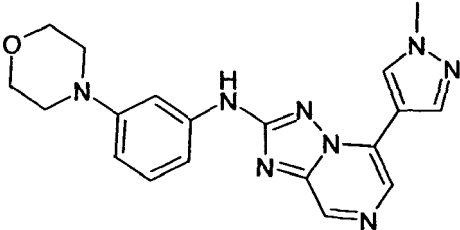
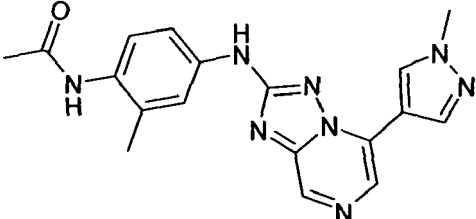
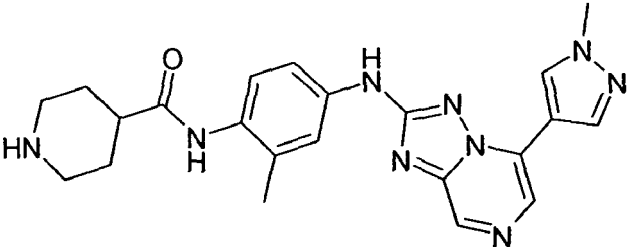
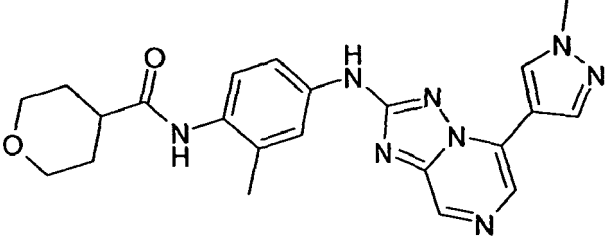
n.º de compuesto	nombre / estructura
"A51"	<p data-bbox="478 324 1300 380">{5-[1-(3-metil-butil)-1H-pirazol-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-[3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenil]-amina</p> 
"A52"	<p data-bbox="478 672 1300 728">1-metil-5-{5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona</p> 
"A53"	<p data-bbox="478 985 1300 1041">N2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-N5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,5-diamina</p> 
"A54"	<p data-bbox="478 1265 1300 1321">3-{2-[3-metil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-5-il}-benzamida</p> 
"A55"	<p data-bbox="478 1534 1300 1590">{5-(5-metil-furan-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-(4-morfolin-4-il-fenil)-amina</p> 

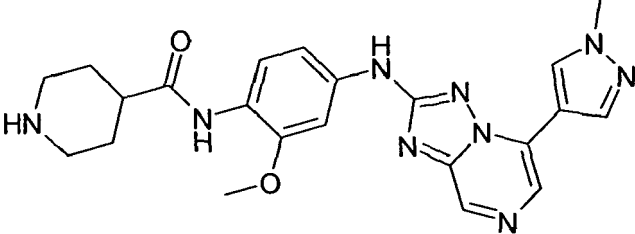
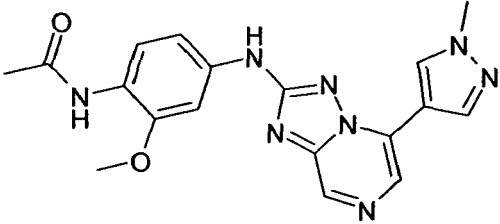
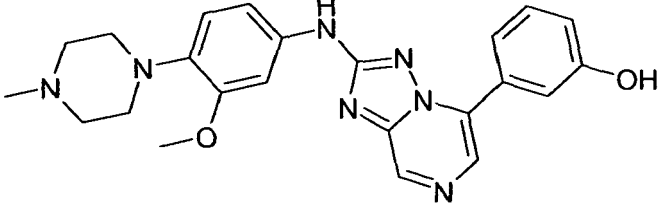
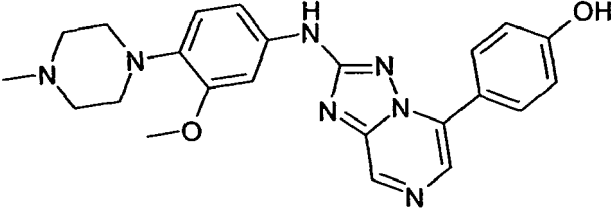
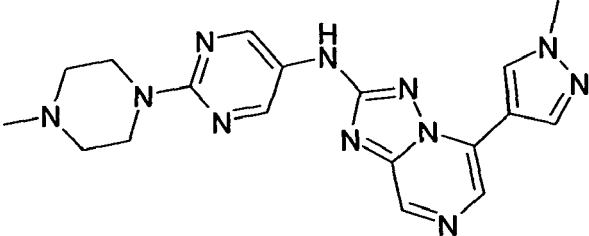
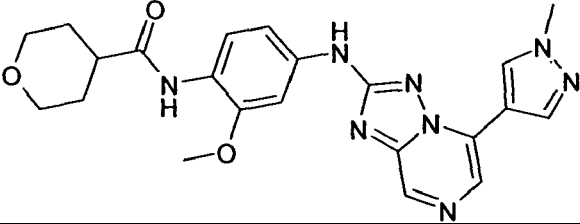
n.º de compuesto	nombre / estructura
"A56"	<p>{5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-(4-morfolin-4-il-fenil)-amina</p> 
"A57"	<p>3-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-benzonitrilo</p> 
"A58"	<p>5-[5-(5-morfolin-4-ilmetil-tiofen-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-1,3-dihidroindol-2-ona</p> 
"A59"	<p>(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina</p> 
"A60"	<p>[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-(4-piridin-4-il-fenil)-amina</p> 

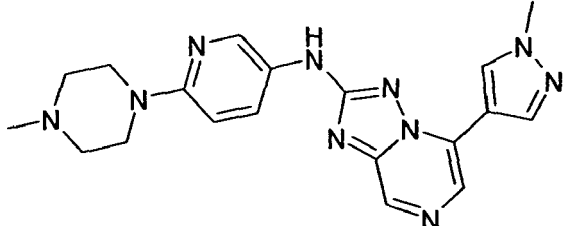
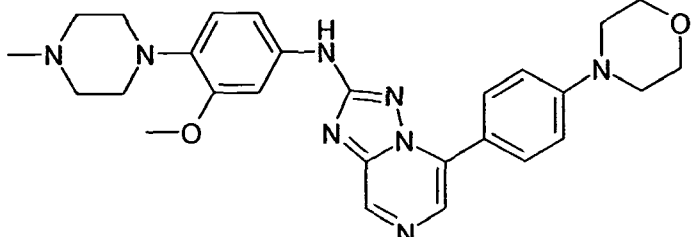
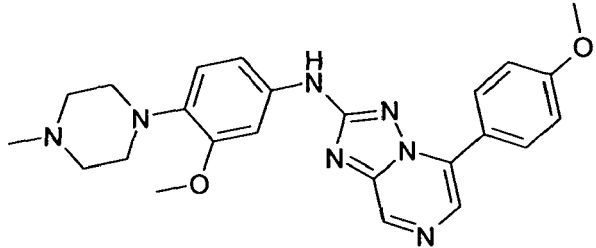
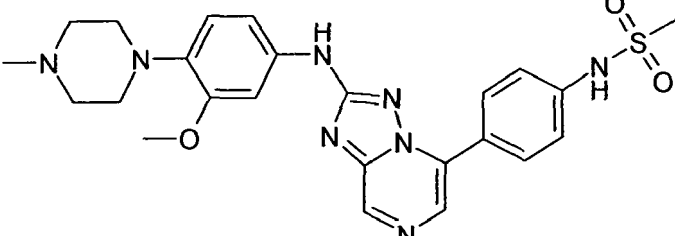
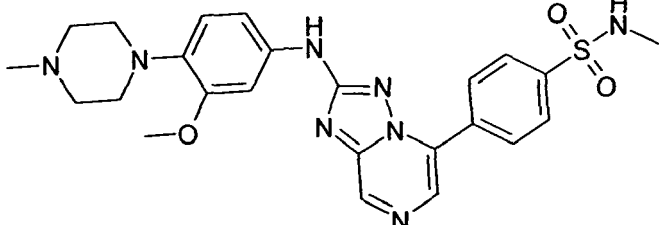
n.º de compuesto	nombre / estructura
"A61"	<p>[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-(4-morfolin-4-ilmetilfenil)-amina</p> 
"A62"	<p>[5-(5-morfolin-4-ilmetil-tiofen-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-(4-morfolin-4-ilfenil)-amina</p> 
"A63"	<p>5-[2-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-5-il]-2-(tetrahidropiran-4-iloxi)-benzonitrilo</p> 
"A64"	<p>[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-(3-metil-4-trifluorometoxifenil)-amina</p> 
"A65"	<p>{2-metil-4-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-fenil}-amida del ácido ciclobutanocarboxílico</p> 
"A66"	<p>{4-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-fenil}-morfolin-4-ilmetanona</p> 

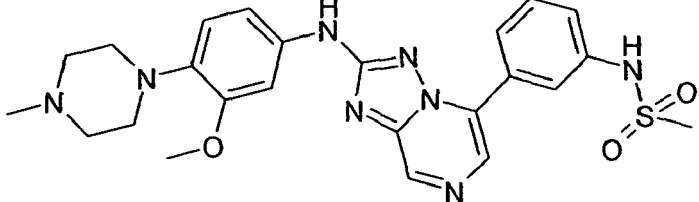
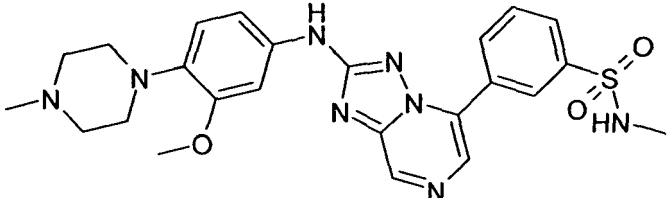
n.º de compuesto	nombre / estructura
"A67"	<p data-bbox="534 324 1252 380">[3-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina</p> 
"A68"	<p data-bbox="478 575 1300 631">(3-metil-4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina</p> 
"A69"	<p data-bbox="502 878 1284 934">N-ciclopropilmetil-2-metil-4-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-benzamida</p> 
"A70"	<p data-bbox="494 1180 1292 1236">N-ciclopropilmetil-2-metoxi-4-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-benzamida</p> 
"A71"	<p data-bbox="486 1494 1300 1550">N-ciclopropil-2-metil-4-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-benzamida</p> 
"A72"	<p data-bbox="518 1785 1268 1841">N-ciclopropil-2-metoxi-4-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-benzamida</p> 

n.º de compuesto	nombre / estructura
"A73"	<p>{2-metil-4-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-fenil}-morfolin-4-il-metanona</p> 
"A74"	<p>[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amida del ácido piperidin-4-carboxílico</p> 
"A75"	<p>[3-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-{5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il}-amina</p> 
"A76"	<p>[3-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-{5-[1-(3-metilbutil)-1H-pirazol-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il}-amina</p> 
"A77"	<p>[3-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-{5-[1-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il}-amina</p> 
"A78"	<p>(3-metoxi-4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina</p> 

n.º de compuesto	nombre / estructura
"A79"	<p data-bbox="531 324 1246 383">[2-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina</p> 
"A80"	<p data-bbox="496 672 1286 730">[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-(3-morfolin-4-il-fenil)-amina</p> 
"A81"	<p data-bbox="480 963 1302 1021">N-(2-metil-4-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-fenil)-acetamida</p> 
"A82"	<p data-bbox="491 1243 1291 1301">{2-metil-4-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-fenil}-amida del ácido piperidin-4-carboxílico</p> 
"A83"	<p data-bbox="491 1552 1291 1610">{2-metil-4-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-fenil}-amida del ácido tetrahidro-piran-4-carboxílico</p> 

n.º de compuesto	nombre / estructura
"A84"	<p>{2-metoxi-4-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-fenil}-amida del ácido piperidin-4-carboxílico</p> 
"A85"	<p>N-(2-metoxi-4-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-fenil)-acetamida</p> 
"A86"	<p>3-[2-[3-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-5-il]-fenol</p> 
"A87"	<p>4-[2-[3-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-5-il]-fenol</p> 
"A88"	<p>[2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina</p> 
"A89"	<p>{2-metoxi-4-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-fenil}-amida del ácido tetrahidro-piran-4-carboxílico</p> 

n.º de compuesto	nombre / estructura
"A90"	<p data-bbox="550 324 1228 380">[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina</p> 
"A91"	<p data-bbox="550 611 1228 667">[3-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-[5-(4-morfolin-4-il-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina</p> 
"A92"	<p data-bbox="478 920 1300 976">[3-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-[5-(4-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina</p> 
"A93"	<p data-bbox="502 1229 1276 1285">N-(4-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-5-il}-fenil)-metanosulfonamida</p> 
"A94"	<p data-bbox="518 1538 1260 1594">4-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-5-il}-N-metil-bencenosulfonamida</p> 

n.º de compuesto	nombre / estructura
"A95"	N-(3-(2-[3-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-5-il)-fenil)-metanosulfonamida 
"A96"	3-(2-[3-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-5-il)-N-metil-bencenosulfonamida 

n.º de compuesto	¹ H-RMN; DMSO-d ₆ ; δ [ppm]
"A48"	500 MHz; 9,63 (s, 1H), 8,84 (d, J = 25,6 Hz, 2H), 8,56 (d, J = 27,7 Hz, 2H), 7,63 - 7,56 (m, 2H), 7,00 - 6,91 (m, 2H), 4,41 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,50 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,13 - 3,04 (m, 4H), 2,80 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,59 - 2,49 (m, 4H), 2,46 - 2,39 (m, 4H), 2,27 (s, 3H).
"A49"	400 MHz; 10,26 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 8,85 (d, J = 11,36 Hz, 2H), 8,62 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,56-7,53 (m, 1H), 6,80 (d, J = 8,36 Hz, 1H), 4,41 (t, J = 6,40 Hz, 2H), 3,51-3,49 (m, 6H), 2,79 (t, J = 6,48 Hz, 2H), 2,44-2,32 (m, 4H).
"A50"	400 MHz, CDCl ₃ ; 8,83 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,49-7,45 (m, 2H), 7,13 (d, J = 8,44 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,40 (t, J = 6,48 Hz, 2H), 3,68 (t, J = 4,64 Hz, 4H), 3,19-3,05 (m, 4H), 2,98-2,74 (m, 6H), 2,57-2,51 (m, 7H), 2,37 (s, 3H).
"A51"	400 MHz, CDCl ₃ ; 8,81 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,47-7,45 (m, 2H), 7,10 (d, J = 8,56 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,30 (t, J = 7,56 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 4,68 Hz, 4H), 2,68-2,51 (m, 4H), 2,42-2,34 (m, 6H), 1,93-1,87 (m, 2H), 1,68-1,63 (m, 1H), 1,01 (d, J = 6,64 Hz, 6H).
"A52"	500 MHz; 9,82 (s, 1H), 8,88 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 8,63 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,76 - 7,69 (m, 1H), 7,66 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,48 - 4,29 (m, 2H), 3,59 - 3,49 (m, 4H), 3,13 (s, 3H), 2,87 - 2,74 (m, 4H), 2,49 - 2,39 (m, 4H).
"A53"	500 MHz; 9,42 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,71 - 7,65 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,93 - 6,86 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,06 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 2,26 (s, 3H).
"A55"	400 MHz; 9,76 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,81 (d, J = 3,28 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 9,00 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 9,08 Hz, 2H), 6,54-6,53 (m, 1H), 3,74 (t, J = 4,88 Hz, 4H), 3,04 (t, J = 4,76 Hz, 4H), 2,47 (s, 3H).
"A56"	400 MHz, CDCl ₃ ; 8,82 (s, 1H), 8,69 (s. a., 1H), 8,38 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,56-7,53 (m, 2H), 7,00 (d, J = 9,60 Hz, 2H), 6,85 (s, 1H), 4,50-4,35 (m, 2H), 3,90 (t, J = 4,84 Hz, 4H), 3,80-3,60 (m, 4H), 3,15 (t, J = 4,68 Hz, 4H), 3,00-2,85 (m, 2H), 2,61-2,48 (m, 4H).
"A57"	400 MHz; 10,46 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,30 (t, J = 1,72 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 8,36, 1,44 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 8,08 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H).
"A58"	400 MHz; 10,28 (s, 1H), 9,89 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,23 (d, J = 3,84 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,57 (dd, J = 8,42, 2,16 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 3,84 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,36 Hz, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,62 (t, J = 4,44 Hz, 4H), 3,54 (s, 2H), 2,50-2,40 (m, 4H).

ES 2 579 981 T3

"A59"	400 MHz; 9,75 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,37 (d, $J = 2,60$ Hz, 1H), 7,13 (dd, $J = 8,78, 2,60$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J = 8,76$ Hz, 1H), 4,26-4,24 (m, 2H), 4,21-4,19 (m, 2H), 3,99 (s, 3H).
"A60"	400 MHz; 10,29 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,59-8,56 (m, 3H), 7,91-7,85 (m, 4H), 7,71 (d, $J = 6,12$ Hz, 2H), 4,03 (s, 3H).
"A61"	400 MHz; 9,96 (s, 1 H), 8,87 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,62 (s, 1 H), 8,53 (s, 1H), 7,69 (d, $J = 8,48$ Hz, 2H), 7,27 (d, $J = 8,44$ Hz, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,56 (t, $J = 4,52$ Hz, 4H), 3,40 (s, 2H), 2,38-2,30 (m, 4H).
"A62"	400 MHz, CDCl ₃ ; 8,83 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,12 (d, $J = 3,80$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 8,88$ Hz, 2H), 7,21-7,04 (m, 1H), 7,02-6,96 (m, 3H), 3,92-3,74 (m, 11H), 3,16 (t, $J = 4,68$ Hz, 4H), 2,75-2,05 (m, 3H).
"A63"	400 MHz; 9,74 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,63 (d, $J = 2,32$ Hz, 1H), 8,42-8,39 (m, 2H), 7,62-7,56 (m, 3H), 6,92 (d, $J = 9,12$ Hz, 2H), 5,01-4,97 (m, 1H), 3,90-3,85 (m, 2H), 3,73 (t, $J = 4,96$ Hz, 4H), 3,59-3,54 (m, 2H), 3,01 (t, $J = 4,76$ Hz, 4H), 2,06-2,04 (m, 2H), 1,74-1,66 (m, 2H).
"A64"	400 MHz; 10,15 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 2,44$ Hz, 1H), 7,62 (dd, $J = 8,90, 2,52$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 8,92$ Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).
"A65"	400 MHz; 9,90 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,53 (d, $J = 0,36$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 2,32$ Hz, 1H), 7,49 (dd, $J = 8,58, 2,44$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 8,60$ Hz, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,27-3,23 (m, 1H), 2,25-2,18 (m, 5H), 2,14-2,10 (m, 2H), 1,94-1,90 (m, 1H), 1,89-1,82 (m, 1H).
"A66"	400 MHz; 10,28 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,80 (dd, $J = 6,90, 1,84$ Hz, 2H), 7,45 (dd, $J = 6,94, 1,72$ Hz, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,65-3,60 (m, 4H), 3,58-3,52 (m, 4H).
"A67"	500 MHz; 9,76 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,48 (d, $J=2,4, 1H$), 7,20 (dd, $J=8,6, 2,4, 1H$), 6,91 (d, $J=8,6, 1H$), 4,00 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 2,99 (s, 4H), 2,68 (s, 4H), 2,39 (s, 3H).
"A68"	400 MHz; 9,88 (s, 1H), 8,85 (d, $J = 10,36$ Hz, 2H), 8,61 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,47 (d, $J = 8,20$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 8,24$ Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,58-3,50 (m, 4H), 3,35-3,28 (m, 2H), 2,40-2,30 (m, 7H).
"A69"	400 MHz; 10,11 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,18 (t, $J = 5,76$ Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,57 (dd, $J = 8,38, 1,96$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 8,36$ Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,15-3,08 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,03-0,98 (m, 1H), 0,45-0,40 (m, 2H), 0,24-0,20 (m, 2H).
"A70"	400 MHz; 10,34 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,10 (t, $J = 5,80$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 8,56$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 1,68$ Hz, 1H), 7,30 (dd, $J = 8,60, 1,80$ Hz, 1H), 4,00 (s, 6H), 3,18 (t, $J = 5,96$ Hz, 2H), 1,06-1,03 (m, 1H), 0,45-0,41 (m, 2H), 0,35-0,20 (m, 2H).
"A71"	400 MHz; 10,10 (s, 1H), 8,90 (d, $J = 1,52$ Hz, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,64 (d, $J = 1,44$ Hz, 1H), 8,54 (d, $J = 0,88$ Hz, 1H), 8,14 (d, $J = 3,28$ Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,55 (d, $J = 8,32$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 8,40$ Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,81-2,80 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 0,67-0,65 (m, 2H), 0,52-0,50 (m, 2H).
"A72"	400 MHz; 10,32 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 4,08$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 8,56$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 1,64$ Hz, 1H), 7,29 (dd, $J = 8,56, 1,72$ Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 2,84-2,80 (m, 1H), 0,70-0,67 (m, 2H), 0,56-0,53 (m, 2H).
"A73"	400 MHz; 10,12 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,69 (d, $J = 1,88$ Hz, 1H), 7,58 (dd, $J = 8,32, 2,08$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 8,32$ Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,70-3,64 (m, 4H), 3,55-3,46 (m, 2H), 3,25-3,17 (m, 2H), 2,26 (s, 3H).
"A74"	400 MHz; 11,20 (s. a., 1H), 9,01 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,18-3,15 (m, 2H), 2,74-2,68 (m, 2H),

ES 2 579 981 T3

	1,88 (d, $J = 11,00$ Hz, 2H), 1,70-1,66 (m, 2H).
"A75"	500 MHz; 9,71 (s, 1H), 8,85 (d, $J=17,3$, 2H), 8,58 (d, $J=15,5$, 2H), 7,38 (d, $J=2,4$, 1H), 7,27 (dd, $J=8,6$, 2,4, 1H), 6,90 (d, $J=8,6$, 1H), 4,39 (t, $J=6,5$, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,51 (t, $J=4,7$, 4H), 2,92 (s, 4H), 2,79 (t, $J=6,5$, 2H), 2,48 - 2,39 (m, 8H), 2,22 (s, 3H).
"A76"	500 MHz; 9,78 (s, 1H), 8,86 (d, $J=13,8$, 2H), 8,58 (d, $J=16,4$, 2H), 7,44 (d, $J=2,4$, 1H), 7,29 (dd, $J=8,5$, 2,4, 1H), 6,94 (d, $J=8,6$, 1H), 4,28 (t, $J=7,3$, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,28 - 2,90 (m, 8H), 2,67 (s, 3H), 1,77 (q, $J=7,0$, 2H), 1,63 - 1,50 (m, 1H), 0,94 (d, $J=6,6$, 6H).
"A77"	500 MHz; 9,74 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,61 (d, $J=6,6$, 2H), 7,41 (d, $J=2,4$, 1H), 7,28 (dd, $J=8,5$, 2,4, 1H), 6,91 (d, $J=8,6$, 1H), 4,62 - 4,53 (m, 1H), 4,05 - 3,98 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,53 (td, $J=11,7$, 2,2, 2H), 2,99 (s, 4H), 2,81-2,53 (m, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,14 - 2,07 (m, 2H), 2,07 - 1,96 (m, 2H).
"A78"	400 MHz; 9,97 (s, 1H), 8,85 (d, $J = 11,32$ Hz, 2H), 8,58 (d, $J = 22,92$ Hz, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,21 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,55-3,49 (m, 6H), 2,41-2,29 (m, 4H).
"A79"	400 MHz; 8,82 (d, $J = 18,92$ Hz, 2H), 8,59 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 8,64$ Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,57 (d, $J = 8,76$ Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,16-3,05 (m, 4H), 2,45-2,39 (m, 4H), 2,22 (s, 3H).
"A80"	400 MHz; 9,84 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,58 (d, $J = 15,44$ Hz, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,21-7,14 (m, 2H), 6,57 (d, $J = 7,72$ Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,76 (t, $J = 4,84$ Hz, 4H), 3,12 (t, $J = 4,72$ Hz, 4H).
"A81"	400 MHz; 9,90 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,85 (d, $J = 12,76$ Hz, 2H), 8,62 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,63 (d, $J = 2,16$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J = 8,64$, 2,36 Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 8,60$ Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,02 (s, 3H).
"A82"	400 MHz; 9,90 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,85 (d, $J = 13,40$ Hz, 2H), 8,62 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 1,84$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J = 8,50$, 2,20 Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 8,64$ Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,96 (d, $J = 12,36$ Hz, 2H), 2,49-2,40 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,99-1,96 (m, 2H), 1,69 (d, $J = 10,64$ Hz, 2H), 1,56-1,46 (m, 2H).
"A83"	400 MHz; 9,91 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,63 (d, $J = 2,20$ Hz, 1H), 7,49 (dd, $J = 8,50$, 2,32 Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 8,60$ Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,92-3,89 (m, 2H), 3,39-3,35 (m, 2H), 2,66-2,59 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,71-1,65 (m, 4H).
"A84"	400 MHz; 9,97 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,86 (d, $J = 13,56$ Hz, 2H), 8,61 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,73 (d, $J = 8,64$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 2,08$ Hz, 1H), 7,16 (dd, $J = 8,66$, 2,12 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,30-3,10 (m, 2H), 2,83-2,68 (m, 3H), 1,89-1,86 (m, 2H), 1,76-1,70 (m, 2H).
"A85"	400 MHz; 9,95 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,86 (d, $J = 11,20$ Hz, 2H), 8,61 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 8,64$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 1,80$ Hz, 1H), 7,14 (dd, $J = 7,10$, 2,08 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).
"A86"	400 MHz; 9,80 (d, $J = 11,68$ Hz, 2H), 9,00 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,54-7,49 (m, 3H), 7,38 (t, $J = 8,08$ Hz, 1H), 7,06- 7,03 (m, 2H), 6,81 (d, $J = 8,60$ Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,95-2,80 (m, 8H), 2,20 (s, 3H).
"A87"	400 MHz; 10,12 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 8,72$ Hz, 2H), 7,53 (d, $J = 2,32$ Hz, 1H), 7,07 (dd, $J = 8,58$, 2,44 Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 1,96$ Hz, 2H), 6,83 (d, $J = 8,60$ Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,95-2,82 (m, 4H), 2,45-2,37 (m, 4H), 2,20 (s, 3H).
"A88"	400 MHz; 9,69 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,72 (s, 2H), 8,59 (s, 1H), 8,50 (d, $J = 0,36$ Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,67 (t, $J = 5,08$ Hz, 4H), 2,36 (t, $J = 4,96$ Hz, 4H), 2,21 (s, 3H).
"A89"	400 MHz; δ 9,95 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,86 (d, $J = 12,80$ Hz, 2H), 8,61 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 8,64$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 2,00$ Hz, 1H), 7,16 (dd, $J = 8,70$, 2,12 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,89-3,88 (m, 5H), 3,40-3,36 (m, 1H), 3,33-3,30 (m, 1H), 2,78-2,69 (m, 1H), 1,68-1,62 (m, 4H).
"A90"	400 MHz, + TFA; 9,63 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 9,25-9,23 (m, 2H), 9,07

ES 2 579 981 T3

	(s, 1H), 8,35-8,25 (m, 1H), 7,53 (d, $J = 8,96$ Hz, 1H), 4,65-4,52 (m, 2H), 4,47 (s, 3H), 4,20-4,10 (m, 2H), 4,09-4,03 (m, 2H), 3,65-3,50 (m, 2H), 3,20 (s, 3H).
"A91"	400 MHz; 9,76 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,11 (d, $J = 8,96$ Hz, 2H), 7,57 (d, $J = 2,36$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 9,08$ Hz, 2H), 7,06 (dd, $J = 8,56, 2,36$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J = 8,60$ Hz, 1H), 3,78-3,76 (m, 7H), 3,28-3,26 (m, 4H), 2,95-2,83 (m, 4H), 2,47-2,40 (m, 4H), 2,22 (s, 3H).
"A92"	400 MHz; 9,79 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,14 (d, $J = 8,84$ Hz, 2H), 7,54 (d, $J = 2,16$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 8,88$ Hz, 2H), 7,07 (dd, $J = 8,58, 2,20$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J = 8,60$ Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,41-3,38 (m, 4H), 2,98-2,80 (m, 4H), 2,25 (s, 3H).
"A93"	400 MHz; 10,22 (s. a., 1H), 9,86 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,16 (d, $J = 8,68$ Hz, 2H), 7,62 (d, $J = 1,84$ Hz, 1 H), 7,39 (d, $J = 8,64$ Hz, 2H), 7,04 (dd, $J = 8,62, 2,00$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 8,56$ Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 3,10-2,90 (m, 6H), 2,68-2,58 (m, 2H), 2,49 (s, 3H).
"A94"	400 MHz; 9,83 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,39-8,34 (m, 3H), 7,97 (dd, $J = 6,78, 1,80$ Hz, 2H), 7,69 (d, $J = 4,92$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 2,36$ Hz, 1H), 7,04 (dd, $J = 8,56, 2,36$ Hz, 1H), 6,82 (d, $J = 8,60$ Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,98-2,82 (m, 4H), 2,50-2,42 (m, 7H), 2,19 (s, 3H).
"A95"	400 MHz; 10,05 (s. a., 1H), 9,85 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 7,88$ Hz, 2H), 7,56 (t, $J = 7,92$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 2,24$ Hz, 1H), 7,42-7,40 (m, 1H), 7,13 (dd, $J = 8,56, 2,20$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 8,60$ Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,12-3,07 (m, 11H), 2,71 (s, 3H).
"A96"	400 MHz; 9,86 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,39-8,36 (m, 2H), 7,98 (d, $J = 8,20$ Hz, 1H), 7,85 (t, $J = 7,88$ Hz, 1H), 7,64-7,60 (m, 1H), 7,37 (d, $J = 2,28$ Hz, 1H), 7,24 (dd, $J = 8,56, 2,28$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 8,60$ Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,25-2,95 (m, 8H), 2,70-2,60 (m, 3H), 2,46-2,45 (m, 3H).

Datos farmacológicos

Tabla 2 Inhibición de GCN2 de algunos compuestos representativos de fórmula I

N.º de compuesto	Cl ₅₀ GCN2 (ensayo enzimático)	Cl ₅₀ SYK (ensayo enzimático)	N.º de compuesto	Cl ₅₀ GCN2 (ensayo enzimático)	Cl ₅₀ SYK (ensayo enzimático)
"A1"	C	-18@3*	"A26"		
"A2"	A	-29@3	"A27"	B	-6@3
"A3"	B	-9@3	"A28"	A	-2@3
"A4"	A	A	"A29"	B	
"A5"	B	A	"A30"	A	-33@3
"A6"	A	B	"A31"	B	A
"A7"	C	B	"A32"	B	-35@3
"A8"	B	B	"A33"	B	
"A9"	B	B	"A34"	B	B
"A10"	A	B	"A35"	A	A
"A11"	B	B	"A36"	-4@10	B
"A12"	A		"A37"	3@10	B
"A13"	A	A	"A38"	A	
"A14"	A	B	"A39"	A	
"A15"	A	B	"A40"	A	
"A16"	A	1,5@3	"A41"	A	
"A17"	A	B	"A42"	A	
"A18"	A	-5@3	"A43"	A	
"A19"	B		"A44"	C	B
"A20"	B	1@3	"A45"	2@10	A
"A21"	B		"A46"	-8@10	B
"A22"	A	-15@3	"A47"	A	A
"A23"	B		"A48"	A	C
"A24"		1@3	"A49"	B	-19@3
"A25"	B	-8@3	"A50"	A	-32@3
"A51"	A	A	"A61"	A	B

"A52"	B	-32@3	"A62"	A	-5@3
"A53"	B	-23@3	"A63"	B	-30@3
"A54"	B		"A64"	A	B
"A55"	A	A	"A65"	A	C
"A56"	B	B	"A66"	A	B
"A57"	B	C	"A67"	A	B
"A58"	A	-34@3	"A68"	A	B
"A59"	A	B	"A69"	A	B
"A60"	B	A	"A70"	A	-12@0,3
"A71"	A	B	"A81"	A	B
"A72"	A	C	"A82"	A	B
"A73"	A	B	"A83"	A	C
"A74"	C	4@3	"A84"	A	C
"A75"	A	-21@3	"A85"	A	B
"A76"	A	B	"A86"	A	A
"A77"	A	B	"A87"	A	A
"A78"	A	B	"A88"	A	-13@3
"A79"	C	-9@3	"A89"	A	C
"A80"	A	-26@1	"A90"	A	
"A91"	A	B			
"A92"	A	A			
"A93"	A	B			
"A94"	A	B			
"A95"	A	B			
"A96"	B				

Cl₅₀: < 1 μM = A 1 - 5 μM = B 5 - 10 μM = C

* 18@3 significa -18% a 3 μM

100% corresponde al efecto cero

5 - 50% corresponde a Cl₅₀

Los compuestos mostrados en la tabla 1 son compuestos particularmente preferidos según la invención.

Los siguientes ejemplos se refieren a medicamentos:

Ejemplo A: Viales para inyección

10 Se ajusta una disolución de 100 g de un principio activo de fórmula I y 5 g de hidrogenofosfato de disodio en 3 l de agua bidestilada, a pH 6,5 usando ácido clorhídrico 2 N, se esteriliza por filtración, se transfiere a viales para inyección, se liofiliza en condiciones estériles y se sella en condiciones estériles. Cada vial para inyección contiene 5 mg de principio activo.

Ejemplo B: Supositorios

15 Se funde una mezcla de 20 g de un principio activo de fórmula I con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de manteca de cacao, se vierte en moldes y se permite que se enfríe. Cada supositorio contiene 20 mg de principio activo.

Ejemplo C: disolución

Se prepara una disolución a partir de 1 g de un principio activo de fórmula I, 9,38 g de NaH₂PO₄ · 2 H₂O, 28,48 g de Na₂HPO₄ · 12 H₂O y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. Se ajusta el pH a 6,8, y se enrasa la disolución a 1 l y se esteriliza mediante irradiación. Puede usarse esta disolución en forma de colirios.

20 Ejemplo D: Pomada

Se mezclan 500 mg de un principio activo de fórmula I con 99,5 g de vaselina en condiciones asépticas.

Ejemplo E: Comprimidos

25 Se prensa una mezcla de 1 kg de principio activo de fórmula I, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio de manera convencional para dar comprimidos de tal modo que cada comprimido contiene 10 mg de principio activo.

Ejemplo F: Grageas

Se prensan comprimidos de manera análoga al ejemplo E y posteriormente se recubren de manera convencional con un recubrimiento de sacarosa, almidón de patata, talco, goma tragacanto y colorante.

Ejemplo G: Cápsulas

- 5 Se introducen 2 kg de principio activo de fórmula I en cápsulas de gelatina dura de manera convencional en tal modo que cada cápsula contiene 20 mg del principio activo.

Ejemplo H: Ampollas

- 10 Se esteriliza por filtración una disolución de 1 kg de principio activo de fórmula I en 60 l de agua bidestilada, se transfiere a ampollas, se liofiliza en condiciones estériles y se sella en condiciones estériles. Cada ampolla contiene 10 mg de principio activo.

Bibliografía:

1. Aaltoma, S.H., P.K. Lipponen, y V.M. Kosma. 2001. Inducible nitric oxide synthase (iNOS) expression and its prognostic value in prostate cancer. *Anticancer Res.* 21:3101-3106.
- 15 2. Brandacher, G.; Perathoner, A.; Ladurner, R.; Schneeberger, S.; Obrist, P.; Winkler, C.; Werner, E. R.; Werner-Felmayer, G.; Weiss, H. G.; Gobel, G.; Margreiter, R.; Konigsrainer, A.; Fuchs, D.; Amberger, A. Prognostic value of indoleamine 2,3-dioxygenase expression in colorectal cancer: effect on tumorinfiltrating T cells. *Clin. Cancer Res.* 2006, 12, 1144-1151.
3. Bronte V, Zanovello P. (2005). Regulation of immune responses by L-arginine metabolism. *Nat Rev Immunol* 5: 641-654.
- 20 4. Bronte, V., P. Serafini, C. De Santo, I. Marigo, V. Tosello, A. Mazzoni, D.M. Segal, C. Staib, M. Lowel, G. Sutter, *et al.* 2003a. IL-4-induced arginase 1 suppresses alloreactive T cells in tumor-bearing mice. *J. Immunol.* 170:270-278.
5. Bronte, V., P. Serafini, A. Mazzoni, D.M. Segal, y P. Zanovello. 2003b. L-arginine metabolism in myeloid cells controls T-lymphocyte functions. *Trends Immunol.* 24:302-306
- 25 6. Carmela De Santo, Paolo Serafini, Ilaria Marigo, Luigi Dolcetti, Manlio Bolla,§ Piero Del Soldato, Cecilia Melani, Cristiana Guiducci, Mario P. Colombo, Manuela Iezzi, Piero Musiani, Paola Zanovello, y Vincenzo Bronte. Nitroaspirin corrects immune dysfunction in tumor-bearing hosts and promotes tumor eradication by cancer vaccination. *Proc Natl Acad Sci USA.* 15 de marzo de 2005; 102(11): 4185-4190
7. Cederbaum, S.D., H. Yu, W.W. Grody, R.M. Kern, P. Yoo, y R.K. Iyer. 2004. Arginases I and II: do their functions overlap? *Mol. Genet. Metab.* 81:S38-44.
- 30 8. T. O'Connor, K.R. Sadleir, E. Maus, R.A. Velliquette, J. Zhao, S.L. Cole, W.A. Eimer, B. Hitt, L.A. Bembinster, S. Lammich, S.F. Lichtenthaler, S.S. Hebert, S.B. De, C. Haass, D.A. Bennett, R. Vassar, Phosphorylation of the translation initiation factor eIF2alpha increases BACE1 levels and promotes amyloidogenesis. *Neuron*, 60 (2008), págs. 988-1009
9. Dey, M., Cao, C., Sicheri, F. y T.E. Dever. Conserved Intermolecular Salt Bridge Required for Activation of Protein Kinases PKR, GCN2, and PERK. *JBC* 282(9): 6653, 2007.
- 35 10. Dunn, G. P.; Old, L. J.; Schreiber, R. D. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity* 2004, 21, 137-148.
11. Fallarino, F. U. Grohmann, S. You, B.C. *et al.* The combined effects fo tryptophan starvation and tryptophan catabolites down-regulate T cell receptor zeta-chain and induce a regulatory phenotype in naïve T cells. *J. Immunol.* 176:6752, 2006.
- 40 12. Friberg M, Jennings R, Alsarraj M, Dessureault S, Cantor A, Extermann M *et al.* (2002). Indoleamine 2,3-dioxygenase contributes to tumor cell evasion of T cell-mediated rejection. *Int. J Cancer* 101: 151-155
13. Harding HP, Novoa I, Zhang Y, Zeng H, Wek R, Schapira M, Ron D. Regulated translation initiation controls stress-induced gene expression in mammalian cells. *Mol Cell.* Noviembre de 2000; 6(5):1099-108.

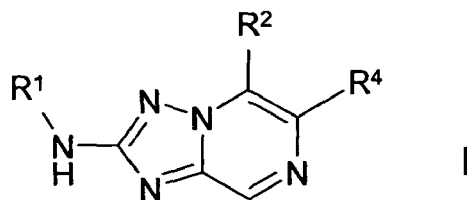
14. Hou DY, Muller AJ, Sharma MD, DuHadaway J, Banerjee T, Johnson M *et al.* (2007). Inhibition of indoleamine 2,3-dioxygenase in dendritic cells by stereoisomers of 1-methyl-tryptophan correlates with antitumor responses. *Cancer Res* 67: 792-801.
- 5 15. Keskinoglu, A., S. Elgun, y E. Yilmaz. 2001. Possible implications of arginase and diamine oxidase in prostatic carcinoma. *Cancer Detect. Prev.* 25:76-79.
16. Mellor AL, Munn DH. (2004). IDO expression by dendritic cells: tolerance and tryptophan catabolism. *Nat Rev Immunol* 4: 762-774.
17. Mitsuda T, Hayakawa Y, Itoh M, Ohta K, Nakagawa T. ATF4 regulates gamma-secretase activity during amino acid imbalance, *Biochem Biophys Res Commun.* 19 de enero de 2007; 352(3):722-7.
- 10 18. Moser, M. Dendritic cells in immunity and tolerance-do they display opposite functions? *Immunity* 2003, 19, 5-8.
19. Muller, A.J. y P.A. Scherle. Targeting the mechanisms of tumoral immune tolerance with small-molecule inhibitors. *Nat. Rev. Cancer.* 6:613, 2006.
20. Muller AJ, Prendergast GC. (2007). Indoleamine 2,3-dioxygenase in immune suppression and cancer. *Curr Cancer Drug Targets* 7: 31-40.
- 15 21. Muller AJ, DuHadaway JB, Sutanto-Ward E, Donover PS, Prendergast GC. (2005a). Inhibition of indoleamine 2,3-dioxygenase, an immunomodulatory target of the tumor suppressor gene Bin1, potentiates cancer chemotherapy. *Nature Med* 11:312-319.
22. Muller AJ, Malachowski WP, Prendergast GC. (2005b). Indoleamine 2,3-dioxygenase in cancer: targeting pathological immune tolerance with small-molecule inhibitors. *Expert Opin Ther Targets* 9: 831-849.
- 20 23. Munn, D.H., M.D. Sharma, B. Baban, H.P. Harding, Y. Zhang, D. Ron, A.L. Mellor. GCN2 kinase in T cells mediates proliferative arrest and anergy induction in response to indoleamine 2,3-dioxygenase. *Immunity.* 22:633, 2005
24. Ohta K, Mizuno A, Ueda M, Li S, Suzuki Y, Hida Y, Hayakawa-Yano Y, Itoh M, Ohta E, Kobori M, Nakagawa T. Autophagy impairment stimulates PS1 expression and gamma-secretase activity. *Autophagy.* 2010; 6(3):345-52
- 25 25. Okamoto, A.; Nikaido, T.; Ochiai, K.; Takakura, S.; Saito, M.; Aoki, Y.; Ishii, N.; Yanaiharu, N.; Yamada, K.; Takikawa, O.; Kawaguchi, R.; Isonishi, S.; Tanaka, T.; Urashima, M. Indoleamine 2,3-dioxygenase serves as a marker of poor prognosis in gene expression profiles of serous ovarian cancer cells. *Clin. Cancer Res.* 2005, 11, 6030-6039.
- 30 26. Oyadomari S, Mori M. Roles of CHOP/GADD153 in endoplasmic reticulum stress. *Cell Death Differ.* Abril de 2004; 11 (4):381-9.
27. GC Prendergast, Immune escape as a fundamental trait of cancer: focus on IDO. *Oncogene* (2008) 27, 3889-3900
28. Popovic PJ, Zeh III HJ, Ochoa JB. (2007). Arginine and immunity. *J Nutr* 137: 1681S-1686 S.
- 35 29. Rodriguez, P.C., D.G. Quiceno, J. Zabaleta, B. Ortiz, A.H. Zea, M.B. Piazuelo, A.Delgado, P.Correa, J.Brayer, E.M. Sotomayor, S. Antonia, J.B. Ochoa, y A.C. Ochoa. Arginase I Production in the Tumor Microenvironment by Mature Myeloid Cells Inhibits T-Cell Receptor Expression and Antigen-Specific T-Cell Responses. *Canc. Res.* 64:5839, 2004
30. Rodriguez, P.C., D.G. Quiceno, y A.C. Ochoa. L-arginine availability regulates T-lymphocyte cell-cycle progression. *Blood.* 109:1568, 2007.
- 40 31. Shankaran, V.; Ikeda, H.; Bruce, A. T.; White, J. M.; Swanson, P. E.; Old, L. J.; Schreiber, R. D. IFN γ and lymphocytes prevent primary tumour development and shape tumour immunogenicity. *Nature* 2001, 410, 1107-1111.
32. Sharma, M.D., B. Baban, P. Chandler, D-Y. Hou, N. Singh, H. Yagita, M. Azuma, B.R. Blazar, A.L. Mellor, y D.H. Munn. Plasmacytoid dendritic cells from mouse tumor-draining lymph nodes directly activate mature Tregs via indoleamine 2,3-dioxygenase. *J. Clin. Invest.* 117:2570, 2007.

33. Uyttenhove C, Pilotte L, Theate I, Stroobant V, Colau D, Parmentier N *et al.* (2003). Evidence for a tumoral immune resistance mechanism based on tryptophan degradation by indoleamine 2,3-dioxygenase. *Nat Med* 9: 1269-1274
- 5 34. Wang, J., M. Torbenson, Q. Wang, J.Y. Ro, y M. Becich. 2003. Expression of inducible nitric oxide synthase in paired neoplastic and non-neoplastic primary prostate cell cultures and prostatectomy specimen. *Urol. Oncol.* 21:117-122.
35. Wek RC, Jiang HY, Anthony TG. Coping with stress: eIF2 kinases and translational control. *Biochem Soc Trans.* Febrero de 2006; 34 (Pt 1):7-11.
- 10 36. Ye J, Kumanova M, Hart LS, Sloane K, Zhang H, De Panis DN, Bobrovnikova-Marjon E, Diehl JA, Ron D, Koumenis C. The GCN2-ATF4 pathway is critical for tumour cell survival and proliferation in response to nutrient deprivation. *EMBO J.* 16 de junio de 2010; 29(12):2082-96.
- Bibliografía
1. Turner, M., Schweighoffer, E., Colucci, F., Di Santo, J.P. & Tybulewicz, V.L. Tyrosine kinase SYK: essential functions for immunoreceptor signalling. *Immunol Today* 21, 148-154 (2000).
- 15 2. Ghosh, D. & Tsokos, G.C. Spleen tyrosine kinase: an Src family of non-receptor kinase has multiple functions and represents a valuable therapeutic target in the treatment of autoimmune and inflammatory diseases. *Autoimmunity* 43, 48-55.
3. Lindvall, J.M., *et al.* Bruton's tyrosine kinase: cell biology, sequence conservation, mutation spectrum, siRNA modifications, and expression profiling. *Immunol Rev* 203, 200-215 (2005).
- 20 4. Gilfillan, A.M. & Tkaczyk, C. Integrated signalling pathways for mast-cell activation. *Nat Rev Immunol* 6, 218-230 (2006).
5. Gomez, G., Schwartz, L. & Kepley, C. Syk deficiency in human non-releaser lung mast cells. *Clin Immunol* 125, 112-115 (2007).
- 25 6. Kepley, C.L., Youssef, L., Andrews, R.P., Wilson, B.S. & Oliver, J.M. Syk deficiency in nonreleaser basophils. *J Allergy Clin Immunol* 104, 279-284 (1999).
7. Zou, W., *et al.* Syk, c-Src, the alphavbeta3 integrin, and ITAM immunoreceptors, in concert, regulate osteoclastic bone resorption. *J Cell Biol* 176, 877-888 (2007).
8. Reeve, J.L., *et al.* SLP-76 couples Syk to the osteoclast cytoskeleton. *J Immunol* 183, 1804-1812 (2009).
9. Klareskog, L., Catrina, A.I. & Paget, S. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 373, 659-672 (2009).
- 30 10. Wong, B.R., Grossbard, E.B., Payan, D.G. & Masuda, E.S. Targeting Syk as a treatment for allergic and autoimmune disorders. *Expert Opin Investig Drugs* 13, 743-762 (2004).
11. Braselmann, S., *et al.* R406, an orally available spleen tyrosine kinase inhibitor blocks fc receptor signaling and reduces immune complex-mediated inflammation. *J Pharmacol Exp Ther* 319, 998-1008 (2006).
- 35 12. Pine, P.R., *et al.* Inflammation and bone erosion are suppressed in models of rheumatoid arthritis following treatment with a novel Syk inhibitor. *Clin Immunol* 124, 244-257 (2007).
13. Tomillero, A. & Moral, M.A. Gateways to clinical trials. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 31, 47-57 (2009).
14. Bajpai, M. Fostamatinib, a Syk inhibitor prodrug for the treatment of inflammatory diseases. *IDrugs* 12, 174-185 (2009).
- 40 15. Weinblatt, M.E., *et al.* Treatment of rheumatoid arthritis with a Syk kinase inhibitor: a twelve-week, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 58, 3309-3318 (2008).
16. Krishnan, S., Warke, V.G., Nambiar, M.P., Tsokos, G.C. & Farber, D.L. The FcR gamma subunit and Syk kinase replace the CD3 zeta-chain and ZAP-70 kinase in the TCR signaling complex of human effector CD4 T cells. *J Immunol* 170, 4189-4195 (2003).

17. Krishnan, S., *et al.* Differential expression and molecular associations of Syk in systemic lupus erythematosus T cells. *J Immunol* 181, 8145-8152 (2008).
18. Bahjat, F.R., *et al.* An orally bioavailable spleen tyrosine kinase inhibitor delays disease progression and prolongs survival in murine lupus. *Arthritis Rheum* 58, 1433-1444 (2008).
- 5 19. Smith, J., *et al.* A Spleen Tyrosine Kinase Inhibitor Reduces the Severity of Established Glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* (2009).
20. Enyedy, E.J., *et al.* Fc epsilon receptor type I gamma chain replaces the deficient T cell receptor zeta chain in T cells of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 44, 1114-1121 (2001).
- 10 21. Perl, A. Systems biology of lupus: mapping the impact of genomic and environmental factors on gene expression signatures, cellular signaling, metabolic pathways, hormonal and cytokine imbalance, and selecting targets for treatment. *Autoimmunity* 43, 32-47.
22. Smith, J., *et al.* A spleen tyrosine kinase inhibitor reduces the severity of established glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 21, 231-236.
- 15 23. Sanderson, M.P., Gelling, S.J., Rippmann, J.F. & Schnapp, A. Comparison of the anti-allergic activity of Syk inhibitors with optimized Syk siRNAs in Fcepsilon RI-activated RBL-2H3 basophilic cells. *Cell Immunol* 262, 28-34.
24. Podolanczuk, A., Lazarus, A.H., Crow, A.R., Grossbard, E. & Bussell, J.B. Of mice and men: an open-label pilot study for treatment of immune thrombocytopenic purpura by an inhibitor of Syk. *Blood* 113, 3154-3160 (2009).
25. Bajpai, M., Chopra, P., Dastidar, S.G. & Ray, A. Spleen tyrosine kinase: a novel target for therapeutic intervention of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Investig Drugs* 17, 641-659 (2008).
- 20 26. Friedberg, J.W., *et al.* Inhibition of Syk with fostamatinib disodium has significant clinical activity in non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 115, 2578-2585.
27. Gao, C., *et al.* Eptifibatid-induced thrombocytopenia and thrombosis in humans require FcgammaRIIa and the integrin beta3 cytoplasmic domain. *J Clin Invest* 119, 504-511 (2009).
- 25 28. Marjon, K.D., Marnell, L.L., Mold, C. & Du Clos, T.W. Macrophages activated by C-reactive protein through Fc gamma RI transfer suppression of immune thrombocytopenia. *J Immunol* 182, 1397-1403 (2009).
29. Chen, L., *et al.* SYK-dependent tonic B-cell receptor signaling is a rational treatment target in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 111, 2230-2237 (2008).
30. Ponzoni, M., *et al.* Syk expression patterns differ among B-cell lymphomas. *Leuk Res* (2010).
- 30 31. Pechloff, K., *et al.* The fusion kinase ITK-SYK mimics a T cell receptor signal and drives oncogenesis in conditional mouse models of peripheral T cell lymphoma. *J Exp Med* 207, 1031-1044 (2009).
32. Uckun, F.M., Ek, R.O., Jan, S.T., Chen, C.L. & Qazi, S. Targeting SYK kinase-dependent anti-apoptotic resistance pathway in B-lineage acute lymphoblastic leukaemia (ALL) cells with a potent SYK inhibitory pentapeptide mimic. *Br J Haematol* 149, 508-517 (2010).
- 35 33. Wilcox, R.A., *et al.* Inhibition of Syk protein tyrosine kinase induces apoptosis and blocks proliferation in T-cell non-Hodgkin's lymphoma cell lines. *Leukemia* 24, 229-232 (2009).
34. Feldman, A.L., *et al.* Overexpression of Syk tyrosine kinase in peripheral T-cell lymphomas. *Leukemia* 22, 1139-1143 (2008).
- 35 35. Wang, L., *et al.* Alternative splicing disrupts a nuclear localization signal in spleen tyrosine kinase that is required for invasion suppression in breast cancer. *Cancer Res* 63, 4724-4730 (2003).

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula I



en la que

5 R¹ indica Ar, COHet o Het,

R² indica H, Ar¹, NHHet o Het,

R³ indica H o A',

10 R⁴ indica H, A, Ar¹, Het, Hal, NHAr¹ o CN, Ar indica fenilo o naftilo que no está sustituido o está mono o disustituido con Hal, A, Cyc, [C(R³)₂]_pOA, [C(R³)₂]_pOH, CN, NHCOHet¹, NHCOA, NHCO[C(R³)₂]_pCyc, CONH[C(R³)₂]_pCyc, [C(R³)₂]_pN(R³)₂, [C(R³)₂]_pHet¹, NR³SO₂A, SO₂N(R³)₂, S(O)_mA, COHet¹, O[C(R³)₂]_mN(R³)₂ y/o O[C(R³)₂]_pHet¹,

Ar¹ indica fenilo que no está sustituido o está mono o disustituido con Hal, A, fenilo, CONH₂, [C(R³)₂]_pOR³, [C(R³)₂]_pN(R³)₂, [C(R³)₂]_pCN, [C(R³)₂]_pHet¹ y/o O[C(R³)₂]_pHet¹,

15 Het indica furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, indolilo, isoindolilo, bencimidazolilo, indazolilo, quinolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, imidazopiridilo, dihidroindolilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo o furo[3,2-b]piridilo que no está sustituido o está mono o di o trisustituido con Hal, A, [C(R³)₂]_pOR³, [C(R³)₂]_pN(R³)₂, [C(R³)₂]_pHet¹, NO₂, CN, [C(R⁶)₂]_pCOOR³, CON(R³)₂, NR³COA, NR³SO₂A, SO₂N(R³)₂, S(O)_mA, COHet¹, O[C(R³)₂]_mN(R³)₂, O[C(R³)₂]_pHet¹ y/o =O,

20 Het¹ indica dihidropirrolilo, pirrolidinilo, azetidino, oxetano, tetra-hidroimidazolilo, dihidropirazolilo, tetrahidropirazolilo, tetrahidrofuranilo, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo, piperidinilo, morfolinilo, hexahidropiridazinilo, hexahidropirimidinilo, [1,3]dioxolanilo, tetrahidropirano, piridilo o piperazinilo, que no está sustituido o está mono o disustituido con Hal, CN, OH, OA, COOA, CONH₂, S(O)_mA, S(O)_mAr, COA, A y/o =O,

25 A indica alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, en el que uno o dos grupos CH y/o CH₂ no adyacentes pueden reemplazarse por átomos de N, O y/o S y en el que 1-7 átomos de H pueden reemplazarse por F o Cl,

Cyc indica alquilo cíclico con 3-7 átomos de C, que no está sustituido o está monosustituido con [C(R³)₂]_pOH o CN,

A' indica alquilo no ramificado o ramificado con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C,

Hal indica F, Cl, Br o I,

n indica 0, 1 ó 2,

30 m indica 1, 2 ó 3,

p indica 0, 1, 2, 3 ó 4,

y solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones.

2. Compuestos según la reivindicación 1, en los que

35 R¹ indica Ar, COHet o Het,

R² indica H, Ar¹, NHHet o Het,

R³ indica H o A',

R⁴ indica H, A, Ar¹, Het, Hal, NHA¹ o CN,

5 Ar indica fenilo que no está sustituido o está mono o disustituido con Hal, A, Cyc, [C(R³)₂]_pOA, [C(R³)₂]_pOH, CN, NHCOHet¹, NHCOA, NHCO[C(R³)₂]_pCyc, CONH[C(R³)₂]_pCyc, [C(R³)₂]_pHet¹, SO₂N(R³)₂, NR³SO₂A, O[C(R³)₂]_pHet¹, COHet¹, y/o S(O)_mA,

Ar¹ indica fenilo que no está sustituido o está mono o disustituido con Hal, A, fenilo, CONH₂, [C(R³)₂]_pCN, [C(R³)₂]_pOR³ y/o [C(R³)₂]_pHet¹,

10 Het indica furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, indolilo, isoindolilo, bencimidazolilo, indazolilo, quinolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, imidazopiridilo, dihidroindolilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo o furo[3,2-b]piridilo que no está sustituido o está mono o di o trisustituido con A, [C(R³)₂]_pHet¹, [C(R³)₂]_pN(R³)₂ y/o =O,

15 Het¹ indica dihidropirrolilo, pirrolidinilo, azetidino, oxetano, tetra-hidroimidazolilo, dihidropirazolilo, tetrahidropirazolilo, tetrahidrofuranilo, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo, piperidinilo, morfolinilo, hexahidropiridazinilo, hexahidropirimidinilo, [1,3]dioxolanilo, tetrahidropirranilo, piridilo o piperazinilo, que no está sustituido o está mono o disustituido con A,

A indica alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, y en el que 1-7 átomos de H pueden reemplazarse por F o Cl,

Cyc indica alquilo cíclico con 3-7 átomos de C, que no está sustituido o está monosustituido con [C(R³)₂]_pOH o CN,

20 A' indica alquilo no ramificado o ramificado con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C,

Hal indica F, Cl, Br o I,

n indica 0, 1 ó 2,

p indica 0, 1, 2, 3 ó 4,

25 y solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones.

3. Compuestos según la reivindicación 1 ó 2, seleccionados del grupo

N.º	Nombre
"A1"	(4-metanosulfonil-fenil)-[5-(1-metil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina
"A2"	(3-metoxi-fenil)-[5-(1-metil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina
"A3"	[5-(1-metil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-piridin-3-il-amina
"A4"	[5-(1-metil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-[3-metil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amina
"A5"	3,3-dimetil-6-[5-(1-metil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona
"A6"	(2-dimetilaminometil-1H-benzoimidazol-5-il)-[5-(1-metil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina
"A7"	3-(5-quinolin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-bencenosulfonamida
"A8"	[3-metil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-[5-(1-metil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina
"A9"	3,3-dimetil-6-(5-quinolin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona
"A10"	(2-dimetilaminometil-1H-benzoimidazol-5-il)-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina
"A11"	(4-metanosulfonil-fenil)-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina
"A12"	[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-piridin-3-il-amina
"A13"	3,3-dimetil-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona
"A14"	(2-dimetilaminometil-1H-benzoimidazol-5-il)-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina
"A15"	5-[5-(4-morfolin-4-il-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona
"A16"	[5-(4-morfolin-4-il-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-piridin-3-il-amina
"A17"	[3-metil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-[5-(4-morfolin-4-il-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina
"A18"	(6-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-(4-metoxi-fenil)-amina

ES 2 579 981 T3

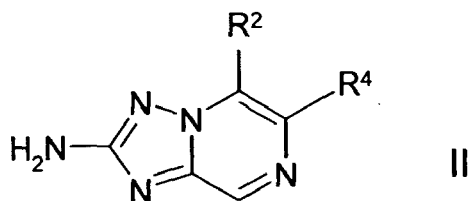
N.º	Nombre
"A19"	(6-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-(3-fluoro-fenil)-amina
"A20"	(6-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-piridin-3-il-amina
"A21"	(6-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-(4-fluoro-fenil)-amina
"A22"	(6-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-(3-metoxi-fenil)-amina
"A23"	(6-ciano-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-(3-metoxi-fenil)-amina
"A24"	(3-metoxi-fenil)-(6-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina
"A25"	piridin-3-il-(6-piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina
"A26"	(3-metoxi-fenil)-(6-o-tolil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina
"A27"	[5-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-piridin-3-il-amina
"A28"	(3-metoxi-fenil)-(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina
"A29"	N6-(4-fluoro-fenil)-N2-piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,6-diamina
"A30"	(3-metoxi-fenil)-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina
"A31"	(4-morfolin-4-il-fenil)-[5-(1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina
"A32"	Síntesis de(4-morfolin-4-il-fenil)-(5-quinolin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina
"A33"	(4-morfolin-4-il-fenil)-(5-quinolin-6-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina
"A34"	2-Metil-2-{4-[2-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-5-il]-fenil}-propionitrilo
"A35"	[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-(4-morfolin-4-il-fenil)-amina
"A36"	(5-bifenil-2-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-(4-morfolin-4-il-fenil)-amina
"A37"	(5-bifenil-2-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-(3,5-dimetoxi-fenil)-amina
"A38"	5-[5-(1-metil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona
"A39"	3-[5-(1-metil-1H-indazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-bencenosulfonamida
"A40"	2-metil-2-(4-[2-[3-metil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-5-il]-fenil)-propionitrilo
"A41"	5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona
"A42"	5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-amina
"A43"	N-(3-(2-((3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-5-il)fenil)metanosulfonamida
"A44"	[6-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-(4-morfolin-4-il-fenil)-amina
"A45"	[5-(1-metil-1H-pirazol-il)-6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-(4-morfolin-4-il-fenil)-amina
"A46"	[5,6-Bis-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-(4-morfolin-4-il-fenil)-amina
"A47"	1-{4-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-fenil}-ciclopropanocarbonitrilo
"A48"	[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-{5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina
"A49"	5-{5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona
"A50"	[3-metil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-{5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina
"A51"	{5-[1-(3-metil-butil)-1H-pirazol-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-[3-metil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amina
"A52"	1-metil-5-{5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona
"A53"	N2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-N5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2,5-diamina
"A54"	3-[2-[3-metil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-5-il]-benzamida
"A55"	[5-(5-metil-furan-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-(4-morfolin-4-il-fenil)-amina
"A56"	{5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-(4-morfolin-4-il-fenil)-amina
"A57"	3-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-benzonitrilo
"A58"	5-[5-(5-morfolin-4-ilmetil-tiofen-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona
"A59"	(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina
"A60"	[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-(4-piridin-4-il-fenil)-amina
"A61"	[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-amina
"A62"	[5-(5-morfolin-4-ilmetil-tiofen-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-(4-morfolin-4-il-fenil)-amina
"A63"	5-[2-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-5-il]-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzonitrilo
"A64"	[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-(3-metil-4-trifluorometoxifenil)-amina
"A65"	{2-metil-4-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-fenil}-amida del ácido ciclobutanocarboxílico
"A66"	{4-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-fenil}-morfolin-4-il-metanona
"A67"	[3-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina
"A68"	(3-metil-4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina
"A69"	N-ciclopropilmetil-2-metil-4-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-benzamida
"A70"	N-ciclopropilmetil-2-metoxi-4-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-benzamida
"A71"	N-ciclopropil-2-metil-4-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-benzamida

N.º	Nombre
"A72"	N-ciclopropil-2-metoxi-4-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-benzamida
"A73"	{2-metil-4-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-fenil}-morfolin-4-il-metanona
"A74"	[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amida del ácido piperidin-4-carboxílico
"A75"	[3-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-{5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il}-amina
"A76"	[3-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-{5-[1-(3-metil-butil)-1H-pirazol-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il}-amina
"A77"	[3-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-{5-[1-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il}-amina
"A78"	(3-metoxi-4-morfolin-4-il-metil-fenil)-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina
"A79"	[2-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina
"A80"	[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-{3-morfolin-4-il-fenil}-amina
"A81"	N-{2-metil-4-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-fenil}-acetamida
"A82"	{2-metil-4-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-fenil}-amida del ácido piperidin-4-carboxílico
"A83"	{2-metil-4-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-fenil}-amida del ácido tetrahidro-piran-4-carboxílico
"A84"	{2-metoxi-4-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-fenil}-amida del ácido piperidin-4-carboxílico
"A85"	N-{2-metoxi-4-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-fenil}-acetamida
"A86"	3-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-5-il}-fenol
"A87"	4-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-5-il}-fenol
"A88"	[2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina
"A89"	{2-metoxi-4-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino]-fenil}-amida del ácido tetrahidro-piran-4-carboxílico
"A90"	[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina
"A91"	[3-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-[5-(4-morfolin-4-il-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina
"A92"	[3-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-[5-(4-metoxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-amina
"A93"	N-(4-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-5-il}-fenil)-metanosulfonamida
"A94"	4-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-5-il}-N-metilbencenosulfonamida
"A95"	N-(3-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-5-il}-fenil)-metanosulfonamida
"A96"	3-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-5-il}-N-metilbencenosulfonamida

y solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones.

4. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula I según las reivindicaciones 1-3, y sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, caracterizado porque

5 un compuesto de fórmula II



en la que R^2 y R^4 tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

se hace reaccionar con un compuesto de fórmula III



10 en la que R^1 tiene el significado indicado en la reivindicación 1 y

L indica Cl o Br,

y/o

una base o un ácido de fórmula I se convierte en una de sus sales.

- 5 5. Medicamentos que comprenden al menos un compuesto de fórmula I y/o sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, y opcionalmente un portador, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10 6. Compuestos de fórmula I y sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de estados inflamatorios, estados inmunológicos, estados autoinmunitarios, estados alérgicos, estados reumáticos, estados trombóticos, cáncer, infecciones, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades neuroinflamatorias, enfermedades cardiovasculares y estados metabólicos, comprendiendo los métodos administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto según la reivindicación 1.
- 15 7. Compuestos para su uso según la reivindicación 6, en el tratamiento y/o la prevención de cáncer, en el que el cáncer que va a tratarse es un tumor sólido o un tumor del sistema circulatorio e inmunitario.
- 20 8. Compuestos para su uso según la reivindicación 7, en el que el tumor sólido se origina del grupo de tumores del epitelio, la vejiga, el estómago, los riñones, de cabeza y cuello, el esófago, el cuello uterino, la tiroides, el intestino, el hígado, el cerebro, la próstata, el aparato genitourinario, el sistema linfático, el estómago, la laringe, los huesos, incluyendo condrosarcoma y sarcoma de Ewing, células germinales, incluyendo tumores de tejido embrionario, y/o el pulmón, del grupo de leucemia monocítica, adenocarcinoma de pulmón, carcinomas de pulmón de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastomas, neurofibroma, angiosarcoma, carcinoma de mama y/o melanoma maligno.
- 25 9. Compuestos para su uso según la reivindicación 6, en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades seleccionadas del grupo de artritis reumatoide, lupus sistémico, asma, esclerosis múltiple, osteoartritis, lesión isquémica, arteritis de células gigantes, enfermedad inflamatoria del intestino, diabetes, fibrosis quística, psoriasis, síndrome de Sjögren y rechazo de órganos trasplantados.
- 30 10. Compuestos para su uso según la reivindicación 6, en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades seleccionadas del grupo de enfermedad de Alzheimer, síndrome de Down, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis de tipo holandés, angiopatía amiloide cerebral, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, demencias frontotemporales, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson.
- 35 11. Compuestos para su uso según la reivindicación 6, en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades seleccionadas del grupo producidas por *Leishmania*, micobacterias, incluyendo *M. leprae*, *M. tuberculosis* y/o *M. avium*, *Leishmania*, *Plasmodium*, virus de la inmunodeficiencia humana, virus de Epstein Barr, virus del herpes simple, virus de la hepatitis C.
12. Medicamentos que comprenden al menos un compuesto de fórmula I y/o sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, y al menos un principio activo de medicamento adicional.
- 40 13. Conjunto (kit) que consiste en envases independientes de
- (a) una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I y/o sales, solvatos, sales y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, y
- (b) una cantidad eficaz de un principio activo de medicamento adicional.